

**Form und Funktion der glatten Muskelzellen in der Pathogenese
der Arteriosklerose**

von
Carl-Heinz Rettig

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548314_0007

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg

Direktor: Prof. Dr. W. Doerr

Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. W. Hofmann

vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und

Neuropathologie (Prof. Dr. E. Dahme) der Tierärztlichen

Fakultät der Universität München

Form und Funktion der glatten Muskelzellen in der Pathogenese
der Arteriosklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde

der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

München



von

Carl-Heinz Rettig

aus

Bensheim

München 1979

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:Prof. Dr. J. von Sandersleben

Referent:Prof. Dr. E. Dahme.....

Korreferent: ...Prof. Dr. P. Walter....

Tag der Promotion: ..29. Februar. 1980..



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
Einleitung	1
Material und Methode	2
Ergebnisse	9
A) Die glatte Muskelzelle	22
1. Vorkommen der glatten Muskelzelle in der Gefäßmedia und Gefäßintima	22
2. Beschreibung und Funktion	27
3. Morphologie der glatten Muskelzelle	34
B) Die Arteriosklerose	41
1. Definition der Arteriosklerose	41
2. Theorie der Entstehung	47
3. Risikofaktoren	55
C) Die glatte Muskelzelle in der Atherogenese	61
1. Beteiligung von Zellen und Gewebe in der Atherogenese	61
2. Stimulation der glatten Muskelzelle	66
3. Umwandlung der glatten Muskelzelle	71

4. Reversibilität der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen	76
D) Diskussion	80
E) Zusammenfassung	87
F) Literaturverzeichnis	91

Einleitung

Die Züchtung glatter Muskelzellen der Gefäßwand beim Menschen und Kaninchen aus Explantaten der Aorta (Kaninchen) bzw. der Femoralarterie (Mensch), soll in verschiedenen Nährmedien untersucht werden. Dabei soll geprüft werden, ob die glatte Muskelzelle des Menschen und die eines Versuchstieres unterschiedliches Wachstumsverhalten zeigen. Es soll der Zeitpunkt des ersten Auswachsens der glatten Muskelzellen festgestellt werden, ebenso wie die etwa auftretenden morphologischen Veränderungen und die produktiven Leistungen der neugebildeten Zellen. Anlaß zu diesen Untersuchungen gibt nicht zuletzt die Feststellung, daß die glatten Muskelzellen der Gefäßwand immer mehr für die wichtigsten Stoffwechselvorgänge in der Gefäßwand verantwortlich zu sein scheinen. Außerdem gelten sie als Proliferationszentren der Gefäßwand, die auf polyätiologisch gestaltete Reize zu reagieren in der Lage sind. So wurde in den letzten 15 Jahren deutlich, daß die arteriosklerotischen Plaques durch eine Anhäufung von glatten Muskelzellen charakterisiert sind. Es gelang auch mit Hilfe des Elektronenmikroskops, detaillierte Erkenntnisse über die Feinstruktur der einzelnen Elemente der Arterienwand verschiedener Spezies zu erhalten und ihre Funktion bzw. Bedeutung bei Gefäßwunderkrankungen zu klären. Die hierbei immer wieder im Vordergrund stehende glatte Muskelzelle scheint eine besondere Differenzierungsform mit Fibroblasteneigenschaften zu sein. Im besonderen Maße trifft dies auf die unter pathologischen Bedingungen auftretenden "aktiven" oder "modifizierten" glatten Muskelzellen zu.

Als Ausgangsbasis für spätere sich anschließende Stoffwechselversuche schien es uns geboten, zunächst das Wachstumsverhalten der Gefäßwandmuskelzellen von Mensch und Tier in der Gewebekultur unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen.

Material und Methode

Zum Studium des Wachstumsverhaltens von glatten Muskelzellen in der Gewebekultur wurden Gewebsexplantate über mehrere Wochen beobachtet. Als Gewebsmaterial dienten Aortenexplantate des Kaninchens und Teile der Femoralarterie des Menschen. Insgesamt wurden 13 Versuchsansätze durchgeführt, wobei zehn vom Kaninchen und drei vom Menschen stammten.

Drei bis vier Wochen alte Albino-Kaninchen der Neuseelandrasse wurden mit Äther durch Überdosierung getötet. Die thorakale Aorta wurde unter sterilen Kautelen gewonnen und in Phosphatpuffer aufgenommen. Dann wurde die jeweilige Gefäßprovinz von dem umgebenden Fett und Bindegewebe befreit, danach der Länge nach aufgeschnitten und Intima und Adventitia von der Media "gestrippt" (Abb. 1). Nur die Mediaanteile wurden in Pufferlösung aufgenommen und in 1 bis 4 mm³ kleine Explantate geschnitten. Diese wurden in Falcon-Petri-Schalen mit einem Durchmesser von 3 cm gesetzt. Nach einer kurzen Antrocknungszeit wurden die Gefäßexplantate mit Medium und 10 % foetalem Kälberserum beschickt und im 5 % CO₂ und 95 % Luft begasten Brutschrank bei + 37°C kultiviert.

So wurden fünf Ansätze mit Medium Dulbecco's MEM Liquid und 10 % foetalem Kälberserum und fünf Ansätze mit MEM Hank's Liquid und 10 % foetalem Kälberserum durchgeführt. Die beiden verwendeten Medien haben folgende Zusammensetzung:

	Dulbecco's MEM Liquid (mg/L)	MEM Hank's Liquid (mg/L)
<u>anorg. Salze</u>		
Ca Cl ₂ (anhyd)	200,00	140,00
Fe (NO ₃) ₃ · 9H ₂ O	0,10	
KCL	400,00	400,00
KH ₂ PO ₄		60,00
Mg Cl ₂ 6H ₂ O		100,00
Mg SO ₄ 7H ₂ O	200,00	100,00
Na Cl	6400,00	8000,00
Na H CO ₃	3700,00	350,00
Na H ₂ PO ₄ H ₂ O	124,00	
Na ₂ HPO ₄ 2H ₂ O		60,00
<u>andere Komponente</u>		
Glucose	1000,00	1000,00
Phenol red (a)	15,00	10,00
Sodium pyruvate	110,00	
<u>Aminosäuren</u>		
L-Arginine		105,00
L-Arginine HCL	84,00	
L-Cystine	48,00	24,00
L-Glutamine	584,00	292,00
Glycine	30,00	
L-Histidine		31,00
L-Histidine HCL H ₂ O	42,00	
L-Isoleucine	105,00	52,50
L-Leucine	105,00	52,40
L-Lysine		58,00
L-Lysine HCL	146,00	
L-Methionine	30,00	15,00
L-Phenylalanine	68,00	32,00
L-Serine	42,00	
L-Threonine	95,00	48,00
L-Tryptophane	16,00	10,00
L-Tyrosine	72,00	36,00
L-Valine	94,00	46,00

	Dulbecco's MEM Liquid (mg/L)	MEM Hank's Liquid (mg/L)
<u>Vitamine</u>		
D-Ca pantothenate (b)	4,00	1,00
Cholinechloride	4,00	1,00
Folic acid	4,00	1,00
i-Inositol	7,20	2,00
Nicotinamide	4,00	1,00
Pyrodoxal HCL	4,00	1,00
Riboflavin	0,40	0,10
Thiamine HCL	4,00	1,00

Anmerkungen:

- (a) The TCA Committee for Standardization of Chemically Defined Media state the value of this component to be 0,035 mg/L.
- (b) The TCA Committee for Standardization of Chemically Defined Media list this component as the DL isomer.

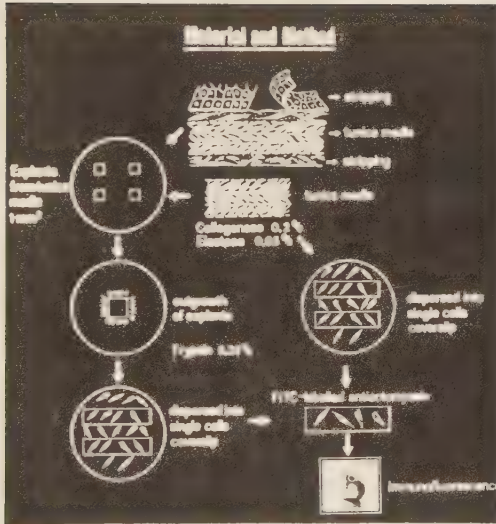


Abb. 1: Schematische Darstellung von Material und Methode; vom Vorgang des Strippings bis zur Mikroskopie.

Drei weitere Ansätze wurden mit menschlichem Gefäßmaterial gemacht. Es wurde ein ca. 2 cm langes Gefäßstück einer exstirpierten Femoralarterie eines 91jährigen Mannes aus der Universitätsklinik Heidelberg verwendet, die in Pufferlösung aufbewahrt war. Unter sterilen Bedingungen wurde diese längs aufgeschnitten und die arteriosklerotisch veränderte Intima verworfen. Die Media - auch diese war verändert und verdickt - wurde "gestrippt" und in kleinen Explantaten in Falcon-Petrischalen angesetzt. Als Medium diente hier in allen drei Ansätzen RMPI 1640 und foetales Kälberserum. Das hier verwendete Medium RMPI 1640 hat folgende Zusammensetzung:

RMPI Media Series 1640

(mg/L)

anorg. Salze:

Ca (N O ₃) 4 H ₂ O	100,0
KCL	400,0
Mg SO ₄ 7 H ₂ O	100,0
Na CL	6000,0
Na H CO ₃	2000,0
Na ₂ HPO ₄ 7 H ₂ O	1512,0

andere Komponente:

Glucose	2000,0
Glutathione (reduced)	1,0
Phenol red	5,0

Aminosäuren:

L-Arginine (free base)	200,0
L-Asparagine	50,0
L-Aspartic acid	20,0
L-Cystine	50,0
L-Glutamine acid	20,0
L-Glutamine	300,0

Glycine	10,0
L-Histidine (free base)	15,0
L-Hydroxyproline	20,0
L-Isoleucine (allo free)	50,0
L-Leucine (Methionine free)	50,0
L-Lysine HCL	40,0
L-Methionine	15,0
L-Phenylalanine	15,0
L-Proline (Hydroxy-L-Proline free)	20,0
L-Serine	30,0
L-Threonine (allo free)	20,0
L-Tryptophane	5,0
L-Tyrosine	20,0
L-Valine	20,0

Vitamine:

Biotin	0,2
D-Ca pantothenate	0,25
Choline CL	3,0
Folic acid	1,0
i-Inosital	35,0
Nicotinamide	1,0
Para-aminobenzoe	1,0
Pyridoxine HCL	1,0
Riboflavin	0,2
Thiamine HCL	1,0
Vitamin B ₁₂	0,005

Da eine Differenzierung glatter Gefäßmuskulzellen von Fibroblasten in der Gewebekultur nach rein morphologischen Gesichtspunkten nicht immer möglich ist, haben wir an Zellen aus dem Explantat weiterhin Untersuchungen mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz angestellt. Hierbei wird FITC markiertes Kaninchen-Antiserum gegen Aktomyosin verwendet. Von jeder Versuchsreihe wird eine Falcon-Petrischale zwischen dem 10. und 15. Tag heraus-

genommen und diese 30 Minuten bei Zimmertemperatur mit FITC markiertem Antiserum inkubiert. Nach der Inkubationszeit werden die Präparate über eine Stunde mehrmals mit Phosphatpuffer gewaschen und sodann mit Glycin-Puffer - pH-Wert 6,8 - eingedeckt.

Die Präparate werden mit einem Leitz Ortholux Fluoreszenzmikroskop betrachtet, wobei die Filterkombination BG 480 und K 510 mit einer Hg-Lampe 200 Watt verwendet wird. Zur photographischen Dokumentation dient ein high-speed Ektachrom (22 Din) Film.

Ergebnisse

Bei den einzelnen Versuchsreihen wird das entsprechende Medium alle zwei Tage gewechselt, und die Explantate werden jeden Tag zweimal mikroskopisch untersucht. Bei sieben Ansätzen der Versuchsreihen vom Kaninchen kann man am 4. Tag in der Kultur ein erstes Auswachsen beobachten (Abb. 2 und 3). Bei den restlichen drei Kulturen der Kaninchenaorta sehen wir erst am 5. und 6. Tag eine Aussprossung von glatten Muskelzellen (Abb. 4). Bei den von der Femoralarterie des Menschen stammenden Explantaten tritt ein erstes Wachstum am 6. Tag auf. Die zweite Kulturreihe beginnt am 7. Tag auszusplassen (Abb. 11 und 12). In der dritten Versuchsreihe kann ein Auswachsen erst am 10. Tag nach Kulturansatz beobachtet werden. Sowohl die vom Menschen wie auch die vom Kaninchen stammenden Zellen, die am Anfang nur spärlich auswachsen, zeigen während der gesamten Zeit in der Kultur morphologisch das typische Bild von glatten Muskelzellen. Es sind schlanke, lang ausgestreckte und dicht in mehreren Schichten wachsende Zellen (Abb. 8 und 14). Das Wachstum zeigt sich gegenüber anderen Zellen sehr viel langsamer, jedoch kann eine starke Syntheseleistung festgestellt werden. In allen Versuchsreihen beginnen die über 10 Wochen in Kultur gehaltenen Zellen zunächst um das Gefäß-explantat einen Zellrasen zu bilden (Abb. 5 und 13). Dann überlappen sie an verschiedenen Stellen und wachsen in für glatte Muskelzellen charakteristischen "Berg- und Tal"-Schichten. Besonders gut konnte in diesem Stadium auch das "Crossingphänomen" beobachtet werden (Abb. 10), d.h. daß die Zellen der oberflächlichen Wachstumsschicht zu denen der tieferen Schichten im rechten Winkel stehen. Um die einzelnen schlanken, lang ausgestreckten Muskelzellen liegt basalmembranähnliches homogenes Material, das nach

etwa drei Wochen auftritt und rasch zunimmt (Abb.16).

Mit zunehmendem Alter zeigen die Zellen eine teilweise vakuolige Transformation im Zytoplasma. Wie die Fettfärbung zeigt, handelt es sich hierbei eindeutig um Lipide (Abb. 18).

Bei der Fluoreszenzmikroskopie zeigt sich folgendes Bild: Das Zytoplasma, insbesondere die Myofilamente, zeigen eine positiv apfelgrüne Fluoreszenz (Abb. 17). Die Myofilamente sind längsorientiert und verlaufen teils parallel und teils sieht man auch ein fächerförmiges Ausbreitungsmuster. Gleichzeitig kann eine perinukleäre Fluoreszenz beobachtet werden. Alle Zellen verhalten sich in der Immunfluoreszenz identisch, so daß man davon ausgehen kann, daß es sich um eine homogene Kultur von glatten Muskelzellen handelt.

Ansatz Kanin- chen	Dulbecco + 10 % FKS	MEM (Hank's) + Newborn-C-S	RMPI 1640 + FKS	erste Zell- sprossung
1	x	-	-	4. Tag
2	x	-	-	4. Tag
3	x	-	-	4. Tag
4	x	-	-	5. Tag
5	x	-	-	4. Tag
6	-	x	-	4. Tag
7	-	x	-	5. Tag
8	-	x	-	6. Tag
9	-	x	-	4. Tag
10	-	x	-	4. Tag
Mensch				
1	-	-	x	6. Tag
2	-	-	x	10. Tag
3	-	-	x	7. Tag

Tabelle 1: Zusammenstellung des Wachstumsverhaltens von Mediamuskelzellen der Kaninchenaorta und Femoralarterie eines Menschen in der Gewebekultur unter verschiedenen Bedingungen.

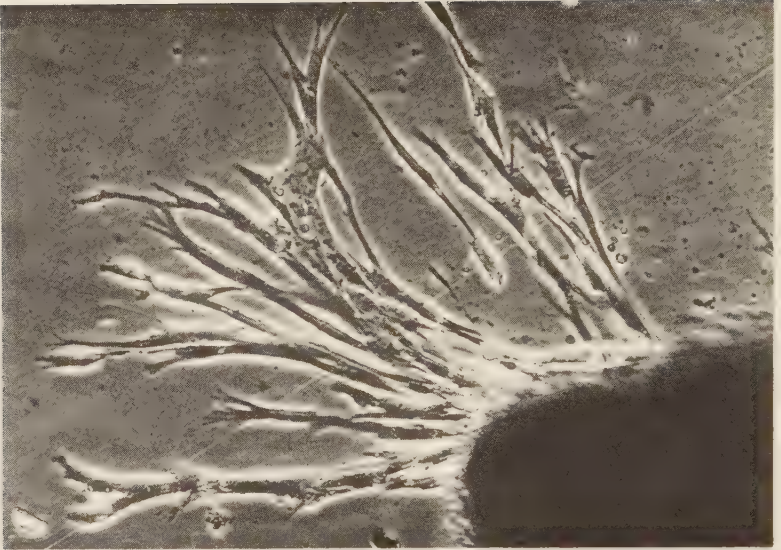


Abb. 2: Erstes Auswachsen von langgestreckten, schlanken, glatten Muskelzellen aus einem ca. 1 mm² großen Explantatstück der Thorakalaorta des Kaninchens; nach vier Tagen in der Gewebekultur, ca. 200-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).



Abb. 3: Starkes Auswachsen der Mediamuskelzellen aus dem Gefäßwandexplantat am 4. Tag. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).



Abb. 4: Erstes Auswachsen der schlanken, glatten Muskelzellen aus dem Explantat unten rechts; am 5. Tag nach Kulturansatz der vierten Versuchsreihe. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 300-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

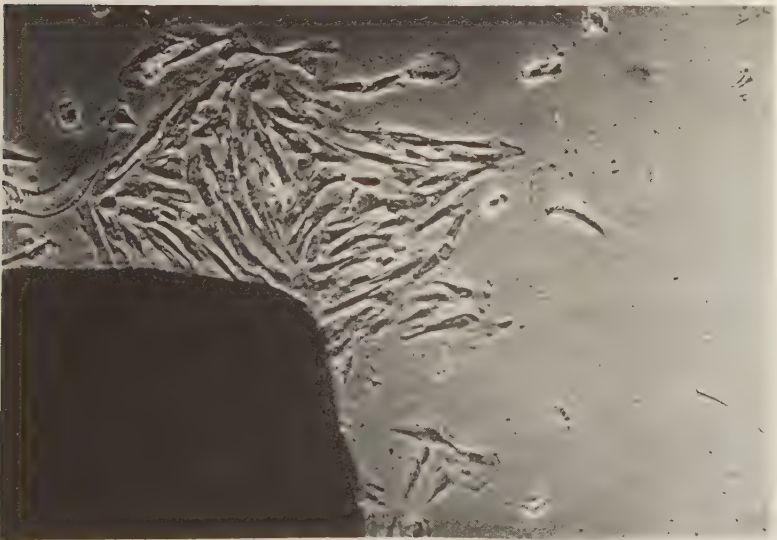


Abb. 5: Lockere Formation glatter Muskelzellen um das gesamte, etwa stecknadelkopfgroße Explantat. Zweiter Tag nach beginnendem Zellwachstum. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

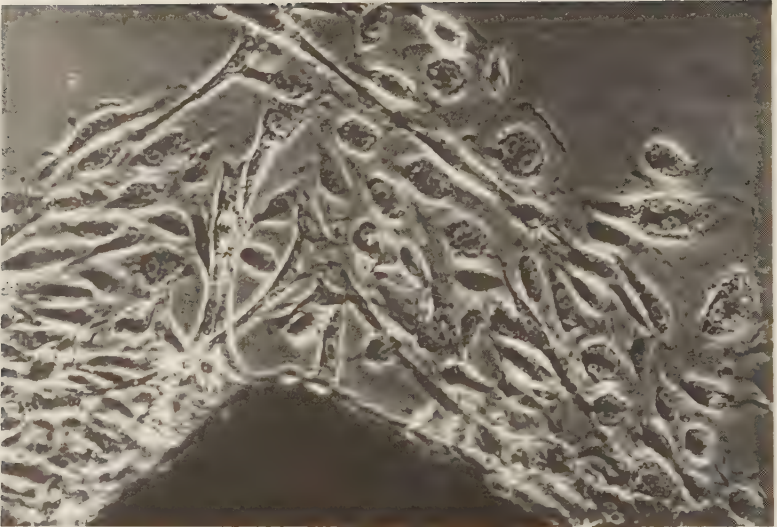


Abb. 6: Zweiter Tag nach beginnender Aussprossung; lockere Struktur neugebildeter glatter Muskelzellen ohne besondere Wachstumsrichtung. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 200-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).



Abb. 7: Vierter Tag nach beginnendem Zellwachstum, lang ausgestreckte, weitgehend parallel-liegende glatte Muskelzellen. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

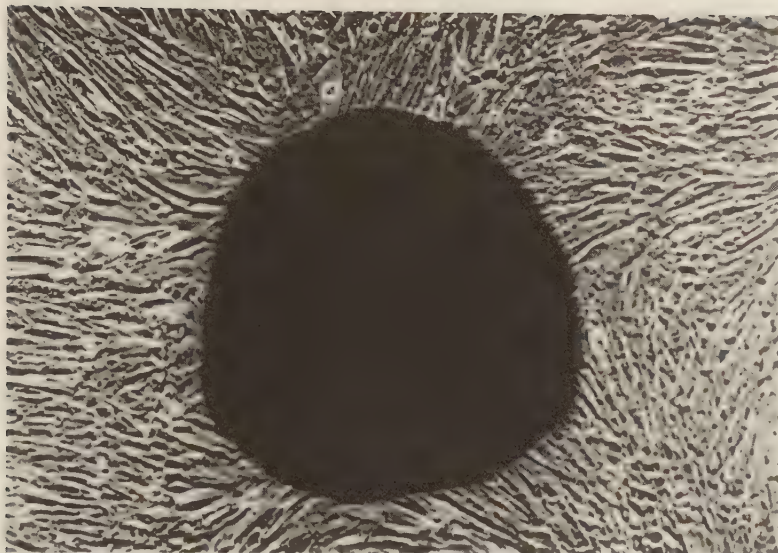


Abb. 8: Dichtes Zellwachstum in mehreren um das gesamte, hier runde, stecknadelkopfgroße Explantat; 10. Tag nach dem Kulturansatz. Kaninchenaorta aus dem Thorakalbereich, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).



Abb. 9: Glatte Mediamuskelzellen mit typisch schlanker, langausgestreckter Gestalt, am 6. Tag nach dem beginnenden Auswachsen. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 200-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

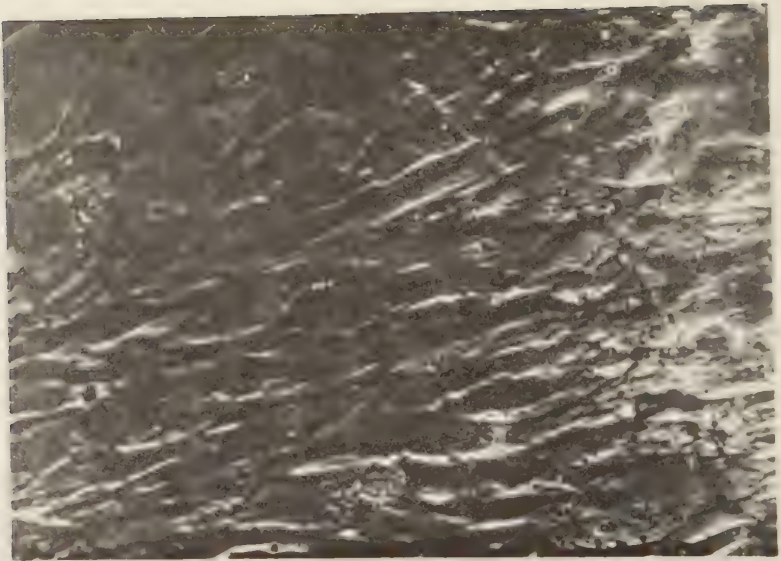


Abb.10: Wachstum von glatten Muskelzellen in mehreren Schichten und deutliches "Crossing-Phenomen", am 9. Tag nach der beginnenden Zellsprossung. Thorakalaorta vom Kaninchen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).



Abb. 11: Gefäßwandexplantat des Menschen am 7. Tag nach Kulturanatz mit beginnendem Zellwachstum; nur wenige glatte Muskelzellen am Explantatrand. Media der Femoralarterie des Menschen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

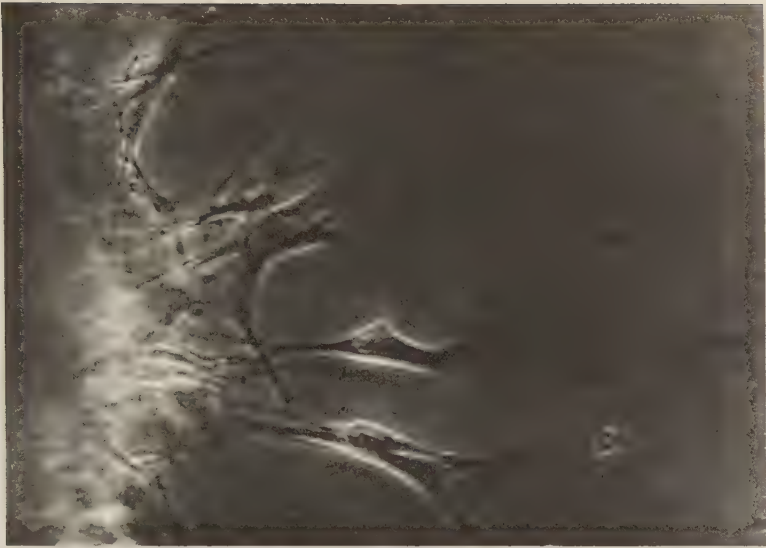


Abb. 12: Auswachsene Zellen aus der menschlichen Gefäß-media am 7. Tag; typische langausgestreckte Gestalt glatter Muskelzellen. Media der Femoralarterie des Menschen, ca. 300-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

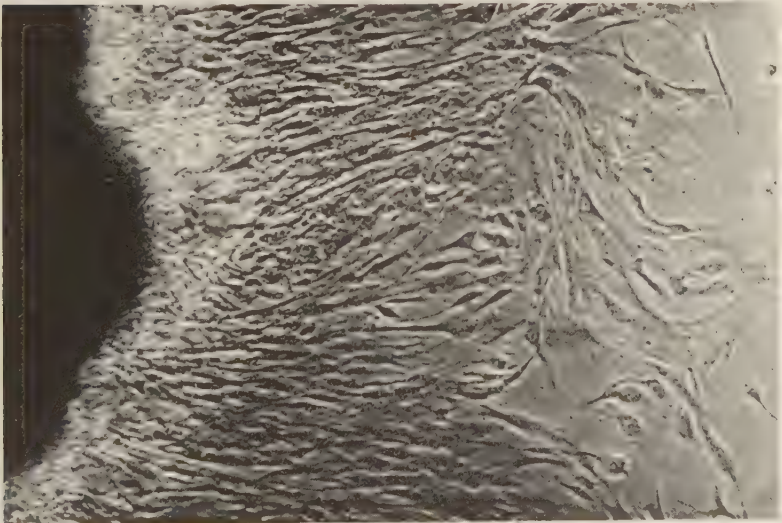


Abb. 13: Dichtes Zellwachstum um das gesamte Explantat, am 2. Tag nach dem beginnenden Auswachsen. Media der Femoralarterie des Menschen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

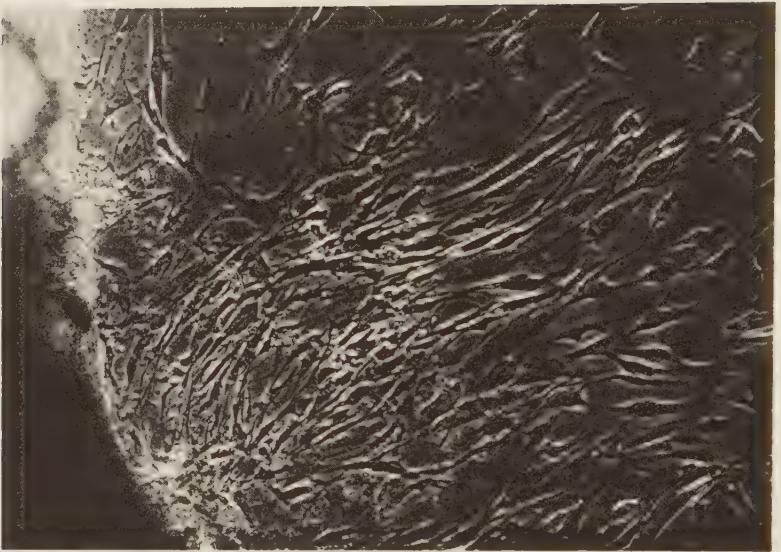


Abb. 14: Deutliches Schichtwachstum menschlicher glatter Muskelzellen nach 12 Tagen in der Gewebekultur. Femoralarterie des Menschen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontraktmikroskop).



Abb. 15: Glatte Muskelzellen mit charakteristischem Aussehen am 12. Tag; weitgehend längsorientiert. Femoralarterie des Menschen, ca. 200-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

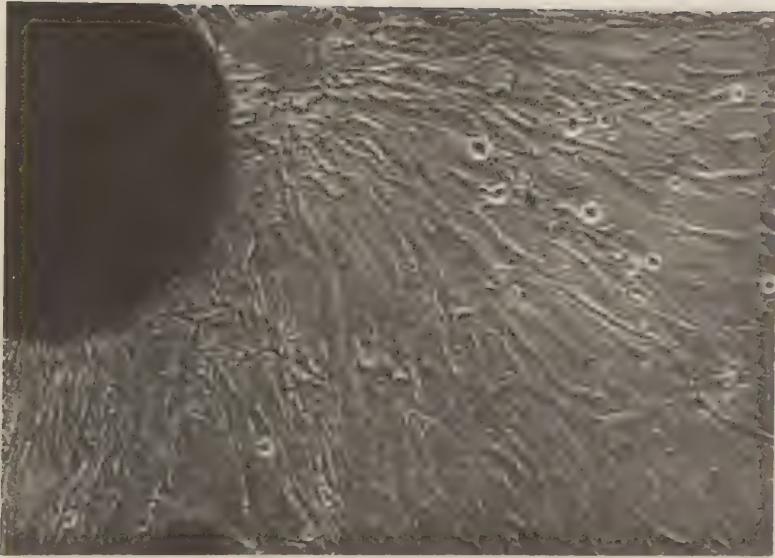


Abb. 16: Dichtgepackte, langausgestreckte, glatte Media-muskelzellen liegen am 12. Tag nach beginnendem Auswachsen in mehreren Schichten um das gesamte Explantatstück. Femoralarterie des Menschen, ca. 100-fache Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop).

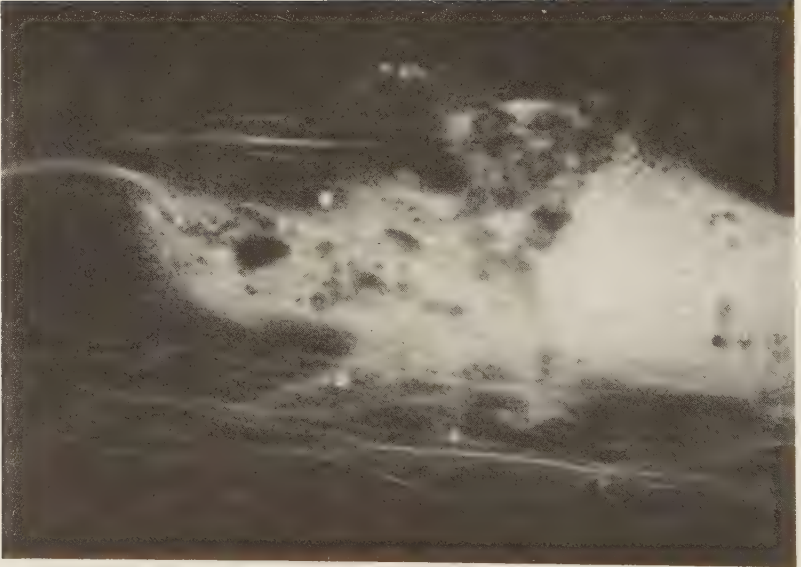


Abb. 17: Apfelgrüne positive Fluoreszenz einer glatten Muskelzelle des Kaninchens am 12. Tag nach Kulturansatz (4. Versuchsreihe); ca. 650-fache Vergrößerung (Fluoreszenzmikroskop).



Abb. 18: Glatte Muskelzellen vom Kaninchen, 10. Tag nach Kulturansatz. Exzessive intrazytoplasmatische Fetteinlagerung. Färbung: Sudan III, ca. 300-fache Vergrößerung (Lichtmikroskop).

A) Die glatte Muskelzelle

1. Vorkommen der glatten Muskelzelle in der Gefäß-media und Gefäßintima

Mehrere Autoren (PEASE und PAULE 1960; KARRER 1961; SEIFERT, 1962; RHODIEN 1962) nehmen an, daß die Gefäßwandmuskelzelle unter den glatten Muskelzellen des Organismus eine Sonderstellung einnimmt. Ihrer Meinung nach stellt sie eine besondere Differenzierungsform der glatten Muskelzelle mit Fibroblasteneigenschaften dar (WEISS 1967). Diese Tatsache führte auch sehr häufig dazu, daß glatte Muskelzellen vor allem in modifizierten Stadien als Fibroblasten angesprochen wurden. Nachdem man bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen kontraktile Elemente im Zytoplasma nachweisen konnte, sprach man schließlich - um nicht völlig vom Fibroblasten abzukommen - von sogenannte Myofibroblasten. Die Frühdifferenzierung glatter Muskelzellen von Fibroblasten in der Gefäßwand bzw. im Gefäßwandexplantat der Gewebekultur war bislang aufgrund morphologischer Kriterien nicht oder nur bedingt möglich. Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz gelang es jedoch HOFMANN und GÖGER (1974 und 1976) schon am ersten Tag nach Kulturanatz glatte Gefäßmuskelzellen bzw. deren Vorläufer nachzuweisen. Hierbei treten Mikrofilamente in Gefäßmuskelzellen ab dem 6. bis 10. Tag auf. Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei Zimmertemperatur mit Antikörpern gegen Aktomyosin von glatten Muskelzellen sind Mikrofilamente in glatten Muskelzellen darstellbar. Fibroblasten hingegen zeigen bei gleicher Inkubationszeit nur eine starke Kernfluoreszenz, im Zytoplasma eine Primärfluoreszenz, aber keine Mikrofibrillen.

Mit Hilfe dieser Methode ist es auf einfache Weise möglich, in einer heterologen Gewebekultur glatte Gefäß-muskelzellen von Fibroblasten abzugrenzen. Diese morphologisch veränderten, sowohl in der Gefäßwandmedia wie auch in der Intima in Erscheinung tretenden glatten Muskelzellen führte STAUBESAND (1977) auf lokale und globale hämodynamische Fehlbelastungen und andere Noxen in der Gefäßwand der betroffenen Arterien zurück.

Nach seiner Auffassung liegt ihm ein typisches, vor allem von Art und Dauer der einwirkenden Noxen (bzw. ihrer Summationseffekte), vom Standort (bzw. vom Wandbau) der Gefäße und vom Lebensalter modulierte Reaktionsmuster der Gefäßwandmuskelzelle zugrunde. Im Vordergrund steht hierbei die Transformation kontraktiler (k) Myozyten zu sogenannten modifizierten (m) Myozyten, die auch als "metabolische, aktivierte, modulierte oder temporär wiederverjüngte" glatte Muskelzellen bezeichnet worden sind.

Aufgrund der sehr häufigen Beteiligung der Gefäßintima und Media an Gefäßwandveränderungen haben sich schon sehr früh Autoren mit den hier vorkommenden Zellen beschäftigt. So inaugurierte THOMA (1883) die Vorstellung vom Schichtbau der Intima, wobei unter dem Endothel elastische Fäserchen liegen, zu denen im 2. und 3. Lebensjahrzehnt auch glatte Muskulatur hinzu kommen. Noch früher haben C. von ROKITANSKY (1852 und 1856), R. VIRCHOW (1858) und Th. LANGHANS (1866) durch Zupfpräparate vergleichsweise bessere Präparate gewonnen. Sie haben jedenfalls Intimazellen und deren Fettmetamorphosen beobachtet, welche mit Endothelien nichts zu tun haben und sternförmig verzweigt erscheinen. Diese "Langhanszellen" wurden von KÖLLIKER (1867) nach Vorkommen, Gestalt und nach Bedeutung bestätigt, von VOIGTS (1904), MARCHAND (1907) und D'ANTONA (1913) beschrieben und von DAUGS (1961) instruktiv abgebildet.

Nach DOERR (1963) ist es sehr wahrscheinlich, daß diese Zellen eine bestimmte Aufgabe für die morphologische Manifestation aller Reaktionen besitzen, welche die Antwort auf verschiedenartige Belastungen und Störungen der Gefäßwand darstellen. Die Langhans-Zellen der Intima sind Träger fast aller metabolischer Leistungen der inneren Gefäßwandschichten. Nach REALE und RUSKA (1965) handelt es sich bei den intimalen Langhans-Zellen, die von DOERR (1963) als zelluläres Reservoir für metabolische Leistungen angesehen werden, gleichfalls um glatte Muskelzellen. Daß den glatten Muskelzellen im Aufbau und in der Funktion der Arterienwand, vor allem aber die Anwesenheit in der Media eine besondere Bedeutung zukommt, war schon seit langem unbestritten. Dagegen wurde das Vorkommen in der Intima bis in die 60er Jahre in Zweifel gezogen. BARDELEBEN hielt schon 1878 die Zellen der Intima-schicht für glatte Muskelzellen, BENNINGHOFF (1930) sah aber die Zellen der Intima überwiegend als Fibrozyten an. Schließlich bezeichnet DOERR, die unter dem Namen Langhans-Zellen bekannten Elemente als Histiozyten. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie konnte zum ersten Male die Natur der subendothelialen Zellen aufgeklärt werden. Es handelt sich fast ausschließlich um glatte Muskelzellen (PEASE und Mitarbeiter 1960; KEECH 1960; RHODIN 1962; BUCK 1961 und 1963; REALE und Mitarbeiter 1965 und WEISS 1968). Elektronenmikroskopisch konnte von SCOTT und Mitarbeitern 1966 nachgewiesen werden, daß der überwiegende Teil der unter pathologischen Bedingungen im erweiterten subendothelialen Spalt gelegenen Zellen charakteristische Merkmale glatter Muskelzellen, wie Pinocytosevesikel, Myofilamente mit fusiformen Verdichtungen und eine kontinuierliche, die Zelle umgebende Basalmembran aufweisen. Es wird allgemein angenommen, daß die glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima eindringen, und zwar durch Fenster und Spalten der Lamina elastica interna, die sich

schon im frühen Lebensalter ausbilden und auf diese Weise die Voraussetzung für eine Intimaproliferation schaffen. Ein Vorgang, der durch zahlreiche Experimente (THOMAS et al. 1963) nachgewiesen wurde. Auch SOMLYO und Mitarbeiter (1968) beschäftigten sich mit der Intimaproliferation. Sie konnten zeigen, daß es bereits in den ersten Lebensmonaten zu einer Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima kommt. Schon nach dem 10. Lebensjahr beginnt eine Aufspaltung der Lamina elastica interna, was ein verstärktes Eindringen von Blutbestandteilen in diese Schicht erlaubt (DOERR 1963). Die Intimaproliferation, durch die Vermehrung der glatten Muskelzellen gekennzeichnet, ist am stärksten in Regionen größter Beanspruchungen, z. B. an Gefäßabzweigungen. Die glatten Muskelzellen in diesen Regionen zeichnen sich durch die Anwesenheit von Myofilamenten, densebodies, Pinocytosevesikel und Basalmembranen aus. Der Nachweis hingegen von modifizierten glatten Muskelzellen gestaltet sich sehr viel schwieriger. Diese enthalten keine Glykogengranula. Lipidtropfen sind in den glatten Muskelzellen zu beobachten, bevor extrazelluläres Lipid in Erscheinung tritt. Die zunehmende Lipidinfiltration, die mit fortschreitendem Verlust an Myofilamenten einhergeht, transformiert schließlich die glatte Muskelzelle zur Schaumzelle. Dabei kann in diesem Stadium ein vermehrtes Auswandern von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima beobachtet werden. SOMLYO (1968) hat diese lipid-induzierten Veränderungen in der Gewebekultur an glatten Gefäßmuskelzellen nachweisen können.

Die etwa 50 Laminæelasticae fenestrae stellen nach DOERR (1970) einen wesentlichen Teil des funktionellen Systems der Media dar. Zwischen den Platten liegen zum Teil büschel-, pinsel- oder sternförmig konfigurierte glatte Muskelzellen, die von kollagenen Fibrillenbündeln umspannen

sind. Lichtmikroskopisch beobachtet man ein charakteristisches Fischgräten- oder Textilmuster. PETERSEN (1925) spricht treffend davon, daß der tiefere Sinn der eigenartigen Anordnung von elastischen und glattmuskulären Bausteinen in einer Spannungsverteilung im Bereich der Rohrwand zu sehen ist. BENNINGHOFF (1930) postuliert einen Spannapparat, bei dem die Neigungswinkel der Muskelfasern variieren. Die eigentliche Verankerung der glatten Muskelfasern an den elastischen Platten wird von BANGA, BALO und SZABO (1956) als Mukoidscheide angesehen. Die Dicke dieser Kontaktpunkte wird auf $200 \text{ \AA}$ geschätzt. Man bezeichnet sie heute als Desmosome, Adhäsionsplatten, bobbins, interkalare Scheiben (KEECH 1960). Die glatte Muskelzelle der Gefäßwand ist phylogenetisch älter als das elastische Gewebe.

Die Aufgabe der Muskelfasern in der Media besteht darin, durch Stellungsfixation der elastischen Platten zu einer Tonusverteilung beizutragen. In der Intima gelten sie als Träger fast aller metabolischer Leistungen der inneren Gefäßwandschichten, des weiteren sind sie als reaktive Zellen der Intima auf vom Blutstrom kommende Belastungen anzusehen.

2. Beschreibung und Funktion

GOLENHOFEN (1978) formuliert deutlich, daß die kleinen und morphologisch wenig attraktiven glatten Muskelzellen immer wieder unterschätzt wurden. Das Wesentliche glatt-muskulärer Bewegung wurde viel stärker in übergeordneten nervalen Systemen gesucht, dem glatten Muskel selbst traute man außer der Kontraktionsleistung nur wenig zu, und die Größe, die im Myogenen selbst verankert ist, wird erst in jüngster Zeit mehr und mehr aufgedeckt und ist noch nicht endgültig abgeklärt.

Bereits 1869 hat ENGELMANN wesentliche Studien zur Physiologie der glatten Muskelzelle im Ureter angestellt und schon 1902 konnte BAYLISS die myogene Gefäßreaktion in wesentlichen Grundzügen darlegen. Es dauerte jedoch dann noch ein halbes Jahrhundert, bis diese wichtige Komponente in der Regulation des Gefäßwiderstandes eine allgemeine Anerkennung unter den Kreislaufphysiologen fand.

Man sagt, es seien die methodischen Schwierigkeiten, die es dem glatten Muskel ermöglicht hätten, sich solange erfolgreich gegen die Neugier der Physiologen zur Wehr zu setzen. SCHATZMANN (1964) meint hingegen, daß vielmehr noch als die methodischen wohl die gedanklichen Schwierigkeiten, welche bei der Betrachtung der einfachsten funktionellen Äußerungen des glatten Muskels auftauchen, die Untersucher abgeschreckt haben. Nach Darstellungen von GOLENHOFEN (1978) hat in den 30er und 40er Jahren BOZLER noch mit relativ einfachen Mitteln wichtige experimentelle und gedankliche Fundamente gelegt. Der große Durchbruch war dann an die Entwicklung neuer Methoden gebunden. Diese Ära wird durch die ersten intrazellulären Potentialmessungen markiert, die 1953

gleichzeitig und unabhängig von BÜLERING in Oxford und GREVEN in Frankfurt durchgeführt wurden. Von diesem Zeitpunkt an setzt eine sehr starke Erforschung der glatten Muskelzellen ein, und mit Hilfe der Elektrophysiologie wurden die Ionenbewegungen analysiert. Mit elektronenoptischen Methoden wandte man sich der Mikromorphologie zu. Gleichzeitig wurden neue Wirkstoffe entwickelt und eingesetzt.

Das Blutgefäßsystem ist wohl das komplizierteste glattmuskuläre Funktionssystem in unserem Organismus. Sowohl das gesamte Spektrum der phasischen Aktivitätskomponenten als auch die tonische Aktivität lassen sich im Gefäßmuskel nachweisen, wobei das Mischungsverhältnis von Typ zu Typ stark variiert. Die glatte Muskulatur der Coronararterien unterscheidet sich von der etwa gleichgroßen Arterien anderer Organe in wesentlichen Merkmalen klar: in Ausmaß und Qualität, myogener und automatischer Antrieb, im quantitativen Besatz mit α - und β -Rezeptoren, in der Qualität der β -Rezeptoren, nämlich in der besonders starken Affinität der coronaren β -Rezeptoren zu Noradrenalin, in der quantitativen Zusammensetzung von P- und T-System und schließlich auch in der Qualität dieser Systeme, die sich in der Affinität zu verschiedenen Antagonisten spiegelt. Über das Vorhandensein von Rezeptoren für die Aufnahme von bestimmten Stoffen berichteten auch BIERMAN und ALBERS (1977), und zwar haben sie versucht, ob in Kultur gehaltene und von gesunden Menschen stammende glatte Muskelzellen in der Lage sind, ihre Rezeptoraktivität für low density Lipoprotein (LDL) zu regulieren oder nicht. Im Vergleich dazu wurden Fibroblasten der Haut beobachtet, die ebenfalls Rezeptoren speziell für LDL und VLDL enthalten. Im Verlauf der gesamten Versuche mit verschiedensten Seren und unterschiedlichen LDL-Konzentrationen kann festgestellt werden, daß im Gegensatz zu

den Fibroblasten die glatte Muskelzelle nicht in der Lage ist, die Affinität, die bei den Fibroblasten wohl über einen feed-back Mechanismus erfolgt, ihrer Rezeptor-Aktivität zu steuern.

So kommt es bei den glatten Muskelzellen bei einem Lipoprotein-Defizit nur zu einer unwesentlichen Erhöhung der Affinität, während die der Fibroblasten innerhalb der zweiten 24 Stunden erheblich ansteigt. Daß glatte Muskelzellen die Fähigkeit zur Aufnahme von LDL und VLDL haben, konnten BIERMAN und Mitarbeiter bereits 1974 nachweisen.

Die glatte Gefäßmuskelzelle ist eine multifunktionelle Zelle, die vor allem für die Synthese kontraktile Proteine und Proteine des Bindegewebes verantwortlich ist (LAVMAN und TITUS 1975). Die Zusammensetzung der kontraktile Proteine glatter Muskelzellen ist nahezu identisch mit denen aus quergestreiften Muskelzellen (NEEDHAM und WILLIAMS 1963).

Aktin aus glatten Muskelzellen isoliert und gereinigt ist dem aus Skelett- oder Herzmuskulatur gewonnenem sehr ähnlich (CARSTEN 1965). Außerdem findet man in den glatten Muskelzellen Tropomyosin B, Troponin und Aktinin (EBASHI 1971). Auf der anderen Seite synthetisieren die glatten Muskelzellen der Aorta Elastin und Kollagen, ebenso wie Proteoglycane (ROSS und KLEBANOFF 1971; ROSS und GLOMSET 1973). Dies zeigen Untersuchungen von ROSS (1971) an acht Wochen alten Kulturen von glatten Muskelzellen, die aus der inneren Media und der Intima der Aorta bei Meerschweinchen stammen. Die Zellen behalten größtenteils die Gestalt von glatten Muskelzellen während der gesamten Zeit in der Kultur. Nachdem sich ein Zellrasen gebildet hat, beginnen die Muskelzellen an verschiedenen Stellen zu überlappen. Nach vier Wochen in

der Kultur können Mikrofibrillen (110 Å) in den Zwischenräumen zwischen den einzelnen Lagen gesehen werden. Basalmembranähnliches Material liegt um die Zellmembranen herum. Analysen der Mikrofibrillen zeigen, daß sie eine Aminosäuresequenz haben, die gleich ist mit der der Mikrofibrillen von intakten elastischen Fasern. Diese Untersuchungen, ebenso wie die durch radioaktive Markierung erlangten Erkenntnisse, geben Grund zu der Annahme, daß die glatten Muskelzellen der Aortenwand Bindegewebe synthetisieren können. Ein Jahr später äußert sich WEGENER (1972) zu dem Problem der Syntheseleistung der glatten Muskelzelle: Physiologischerweise produzieren die glatten Muskelzellen in der Intima sulfatierte Mucopolysaccharide in einem bestimmten zeitlichen Ablauf an bestimmten Orten im Gewebe (BOSTRÖM 1952; BOSTRÖM und ODEBLAD 1953; CURRAN 1964; JUNGE-HÜLSING 1965; ROHR und WALTHER 1965; WEGENER 1967 und 1969). Die Vorstufen der SMPS werden in den pluripotenten Bindegewebszellen der Gefäßwand gebildet (FEWER und Mitarbeiter 1964; GODMAN und LANE 1964; NEUTRA und LEBLOND 1966). Sie werden auf einer relativ hohen Polymerisationsstufe aus dem Zytoplasma durch die Zellmembran in das Interstitium ausgeschleust (BRANWOOD 1963). Die endgültige Polymerisation erfolgt extrazellulär (ROHR und WALTHER 1966). Nach der Ausschleusung werden die sulfatierten MPS in der Umgebung elastischer und kollagener Elemente der Gefäßwand in die Interzellulärsubstanz eingebaut.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen morphologischen Erscheinungen der glatten Muskelzellen im Stadium größter Aktivität wurde sie sehr häufig als Fibroblaste bzw. Blutzelle angesprochen. Im Versuch mit Hühnerembryonen zeigten z. B. KARRER und COX (1960), daß unter dem intakten Endothel die Zellen der Media sich in abgegrenzten Schichten vermehren und daß die sich ändernden Lagen extrazelluläre Fibrillen enthalten. Nach ihrer Meinung sind in den jüngeren

Embryonen alle diese Zellen als Fibroblasten anzusehen und an der Fibrogenese beteiligt, während bei den älteren Embryonen einige dieser Zellen transformiert als glatte Muskelzellen in Erscheinung treten (etwa 18. Tag). Diese "Fibroblasten" der Media sind alle von einer Basalmembran umgeben. Nur selten kommt es vor, daß eine Basalmembran unterbrochen oder unvollständig ist. Das endoplasmatische Retikulum ist zu Beginn der Entwicklung sehr wenig ausgebildet, und auch bei sieben Tage alten Embryonen ist es nur wenig differenziert, während es in der Zeit der größten Fibrillenbildung sehr stark in Erscheinung tritt. In Aorten älterer Embryonen (17. - 18. Tag) verlieren einige der Zellen in der Media ihr zuvor gut entwickeltes endoplasmatisches Retikulum. Das Zytoplasma zeigt dann eine undeutliche filamentöse Feinstruktur, die keine besondere Anordnung aufweist. Diese Erscheinung ähnelt sehr derjenigen, wie sie bei glatten Muskelzellen auftritt (STAUBESAND 1978). Zusammenfassend kann gesagt werden, daß im jungen Embryo alle Zellen der Media gleich aussehen. Daher taucht die Frage auf, ob es sich um Fibroblasten oder Myoblasten handelt. Hierzu meinen KARRER und COX (1960): "Da die glatten Muskelzellen immer Filamente im Cytoplasma enthalten, ebenso wie zumindest einige kleine Mitochondrien und nur sehr wenig endoplasmatisches Retikulum, kann hier davon ausgegangen werden, daß es sich eher um Fibroblasten wie um Myoblasten handelt."

Zu diesem Problem meinen BACKWINKEL und Mitarbeiter (1973) sowie STAUBESAND (1977), daß die glatte Muskelzelle eine solche Umwandlung durchmacht, daß man sie nicht in jedem Stadium als eine solche ansprechen kann. Hauptsächlich lokale und globale hämodynamische Fehlbelastungen und andere Noxen führen in der Wand der betroffenen Gefäße zu unspezifischen Membranvorgängen. Im Vordergrund steht hierbei die Transformation kontraktiler (= k) Myozyten zu sogenannten

modifizierten (= m) Myozyten, die auch als "metabolische, aktivierte, modulierte oder temporär wiederverjüngte" glatte Muskelzellen benannt werden (STAUBESAND 1978). Man bezeichnet diese auch von KARRER und COX (1960) beschriebenen Zellen später dann als Myofibroblasten, und man ist heute der Auffassung, daß es sich in Wirklichkeit um modifizierte glatte Muskelzellen handelt.

Eine weitere Besonderheit der glatten Muskelzelle konnte BRENT (1973) im Versuch mit außergewöhnlicher Belastung zeigen. Bei Ligatur von Blutgefäßen kommt es zu einer sofortigen Reaktion der glatten Muskelzelle, die mit einer Vermehrung des Zytoplasma einhergeht. Erst etwa sieben Tage nach Versuchsbeginn konnte dann die Mitosephase gesehen werden. Es war bis dahin häufig diskutiert worden, ob eine so differenzierte Zelle wie die glatte Muskelzelle dazu in der Lage ist, eine mitotische Teilung durchzumachen. In dem hier angestellten Versuch konnten glatte Muskelzellen in verschiedenen Mitosestadien beobachtet werden. Glatte Muskelzellen zeigen also neben einer Hypertrophie auch eine Hyperplasie. Bemerkenswert ist, daß es bei jungen Tieren zu einer Verdoppelung der Muskelzellen kommt, während bei ausgewachsenen Tieren die Zunahme 30 % in der Regel nicht überschreitet.

An Mesenterialarterien von Ratten konnten WAGENAAR und WAGENVOORT (1978) in einer erst kürzlich erschienenen bemerkenswerten Studie zeigen, daß, wenn sie durch Ligaturen lokale Verletzungen in der Media setzen, die intimalen und medialen glatten Muskelzellen der entsprechenden Gefäße reagieren. Haben sie hingegen nur eine Ligatur ohne lokales Trauma gelegt, es also nur zu einer Verzerrung der Wandschichten kam, so konnte weder eine Hyperplasie noch eine Hypertrophie der glatten Muskelzellen gesehen werden. Dies ist ein Beweis dafür, daß ein direkter Reiz

auf die glatten Muskelzellen notwendig ist, um sie zur Proliferation zu veranlassen.

JARMOLYCH und Mitarbeiter (1968) konnten zeigen, daß glatte Muskelzellen der Media in Kultur gehalten, während der ersten 21 Tage eine Entdifferenzierung und nach entsprechender Vermehrung eine erneute Differenzierung durchmachen.

Von ROSS (1971) wurden die glatten Muskelzellen, die als Monolayer länger als 21 Tage in der Kultur gehalten werden, als Zellen beschrieben, die ihren erreichten Phänotyp behaupten. Darüber hinaus sollen diese Zellen ihre Fähigkeit erhöhen, Elastin und Mucopolysaccharide zu synthetisieren. MAY und Mitarbeiter (1975) untersuchten diese Vorgänge unter Sauerstoffmangel in Zellkulturen über einen Zeitraum von mehr als drei Wochen. Sie fanden, daß reife Mediazellen sensibel sind gegen eine reduzierte Zufuhr von Sauerstoff, indem sie Lipidanhäufungen und Hügelbildungen zeigen. Viele der Zellen, die in Beziehung zu den "Mounds" stehen, scheinen in ihrer Struktur verändert, was in der starken Ausbildung des granulären endoplasmatischen Retikulum und in dem Erscheinungsbild ähnlich dem der Schaumzellen zum Ausdruck kommt.

Es konnte gezeigt werden (ROBERTSON 1967 und 1968), daß bei einer Sauerstoffkonzentration von unter 8 % es zu einem deutlichen Anstieg der Lipoproteinaufnahme in den glatten Muskelzellen kommt. Bei einer Konzentration von unter 5 % findet man schließlich eine starke Einlagerung von Cholesterin und eine Hemmung der Protein- und Phospholipidsynthese. Gleichzeitig konnte auch eine deutliche Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs während der ersten Phase der Lipideinlagerung festgestellt werden, was letztlich zu einem noch stärkeren Sauerstoffmangel führt.

3. Morphologie der glatten Muskelzelle

Neben den Stoffwechselleistungen der glatten Muskelzelle nahm die Erforschung der Struktur einen wichtigen Platz ein. Eine wesentliche Schwierigkeit bestand darin, daß die glatte Muskelzelle trotz hoher Differenzierung sich modifizieren kann. Eine Tatsache, die dazu führt, daß sie rein phänomenologisch nicht mehr von Fibroblasten unterschieden werden kann. Auch als Schaumzelle ist ihre Herkunft schwer ableitbar. DOERR (1963) postuliert in seiner Perfusionstheorie, daß, wenn die Muskularis der Media durch den fetteführenden Strom der Perfusion erreicht ist, die glatt-muskulären Zellen ihre Enzymmuster ändern und den zytochemischen Charakter von Histiozyten annehmen. So war es z. B. BENNINGHOFF (1930) nur möglich, die sogenannten k-Myozyten - wie STAUBESAND (1977) die nicht modifizierten glatten Muskelzellen bezeichnet - in seine Untersuchungen einzubeziehen. Seiner Meinung nach dienen die wurzelartigen Ansätze der Muskelzellen an den elastischen Lamellen als Überträger der angreifenden Kräfte an mehreren Punkten, die somit den Muskelzellen einen Abrißschutz im Bereich ihrer "neuralgischen Punkte" bieten. Durch ständigen Wechsel zwischen muskulären und im gleichen Winkel aufsteigenden elastischen Fasern der Lamellenaußenlagen entsteht ein kontinuierliches muskuloelastisches Spiralsystem. Seit dieser Zeit spricht man vom BENNINGHOFF'schen Spannapparat. KOKUBU und POLLAK (1961) unterscheiden in einer früheren Arbeit über Aorten-zellkulturen drei Zelltypen und zwar:

1. polygonale, mesenchymale, intermediale;
2. spindelförmige, fibroblastische;
3. runde endotheliale.

Etwas später sagen KOIDE und POLLAK (1963) aus, daß sowohl die Zellen vom Typus 1 wie auch vom Typus 2 nur unterschiedliche Formen von Spindelzellen seien. Man war sich

bis dahin nicht schlüssig, ob die spindelförmigen Zellen eher als glatte Muskelzellen wie als Fibroblasten und die runden Zellen eher als Makrophagen wie als Endothelzellen anzusprechen seien. Um eine klare Unterscheidung zwischen Fibroblasten und Muskelzellen herauszuarbeiten, wurden Aortenexplantate von Kaninchen in Kultur gebracht. Innerhalb von sieben Tagen konnten auf allen Kulturmedien spindelförmige Zellen gesehen werden, die in Größe und Gestalt gleich waren. Das charakteristische Merkmal ist die grobe Granulierung, die über das gesamte Zytoplasma verteilt ist, mit Ausnahme der äußersten Randzone und einer Zone, die zum Zellkern gehört und in Verbindung mit dem Golgiapparat steht. Auch besitzen sie alle zwei bis vier Kernkörperchen, und nur wenige Zellen sind größer als 100 μ .

Ab dem 10. Tag können noch andere, sich von den Spindelzellen zuerst nur undeutlich unterscheidende Zellen beobachtet werden. Diese sind nicht wie die Fibroblasten spindelförmig oder spitz zulaufend, sondern eher zylindrisch oder bandförmig. Eine zytoplasmatische Granulierung fehlt. Das Zytoplasma ist klar und homogen, und nach Anfärbung kann eine längsverlaufende Faserrichtung gesehen werden. Bei Giemsa-Färbung färben sich diese rosa an; sie werden als Myofilamente angesprochen. Ein deutlicher Golgiapparat ist nicht zu sehen. Die Zellen sind ungefähr 160 μ lang und 20 μ breit.

Der Zellkern ist etwa 15 bis 30 μ lang und 8 bis 10 μ breit, hat eine dünne Membran und enthält 1 bis 2 undeutlich gezeichnete Kernkörperchen. Es handelt sich eindeutig um glatte Muskelzellen. Am 10. Tag kann in allen Kulturen ein Wandern der jetzt völlig ausgebildeten glatten Muskelzellen beobachtet werden. Die glatten Muskelzellen tendieren

dazu, sich am Scheitelpunkt der Fibroblastenwanderung auszubreiten. Mit Hilfe des Elektronenmikroskopes kann schließlich noch gezeigt werden, daß im Unterschied zu den Fibroblasten die glatten Muskelzellen maßgeblich am Lipidtransport beteiligt sind.

Anhand solcher Untersuchungen stellten KASAI und POLLAK (1964) folgende Tabelle auf:

	Fibroblasten	glatte Muskelzellen
Länge	100 μ	160 μ
Breite	30 - 40 μ	20 μ
Gestalt	spindelf., später polygonal	bandförmig
Auflagerungen	fibrilläre Fasern	keine
Zytoplasma	granuliert, hellblau (G) grünlich (P)	homogen, rosa (G) gräulich (P)
Granula	+++ rosa (G), grün (P)	keine
Filamente	keine	++ rosa (G), schwarz (P)
Golgiapparat	deutlich	undeutlich
Zellkern	relativ klein, oval, gut gefärbt, dicke Membran, 15 - 20 x 10 - 15 μ	relativ groß, oval, spärlich gefärbt, dünne Membran, 25 - 30 x 8 - 10 μ
Kernkörperchen	deutlich, regelmäßig 2 - 4	undeutlich, regelmäßig 1 - 3
Auswachsen in	3 - 5 Tagen	8 - 10 Tagen
Charakter	vielgestaltig	uniform
Wanderung	aktiv, zur Peripherie	spärlich, dicht am Explantat

(G) = May - Grünwald - Giemsa - Färbung

(P) = Pollak's Trichrom-Färbung

Nach mikroskopischen Untersuchungsergebnissen von WEISS (1961) an glatten Muskelzellen der Aorta findet man hier unregelmäßig gestaltete Zellen mit zahlreichen Ausläufern. Er stellt die typische Anordnung der Zellorganellen heraus. So sind die die Zellen durchziehenden Myofilamente (ohne Querstreifen)

ebenso charakteristisch wie die die Zelle umgebende Basalmembran. Der Kern liegt meist in Zellmitte und zeigt kongruentes Verhalten seiner Form zur Zelloberfläche. Perinukleär, vor allem an den Kernpolen, liegt der größte Teil der Zellorganellen wie Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, ein Golgifeld und hin und wieder ein Zentrosom. Bei den Mitochondrien fällt auf, daß sie im Vergleich zur quergestreiften Muskelzelle keine so enge Beziehung zu den Myofilamenten besitzt. Das endoplasmatische Retikulum ist nur mäßig ausgebildet, während das von LANE (1965) beschriebene sacrotubuläre System nur in sehr wenigen glatten Muskelzellen nachzuweisen ist. Den größten Teil der Zellen nehmen die Myofilamente ein, und zwar unterscheidet man vier Hauptproteine: Myosin, Aktin, Tropomyosin und Troponin (MURRAY und WEBER 1974). Die Kontraktion der Muskelzelle ist als Funktion des Zusammenspiels dieser Proteine zu verstehen und wird durch die Anwesenheit von Kalziumionen gesteuert. Wir kennen dicke und dünne Filamente, die miteinander reagieren, wobei die dicken der Myosinfraktion angehören. Sie sind etwa $1,5 \mu$ lang und enthalten mehrere 100 Myosin-Moleküle. Die in früheren Untersuchungen oft nur selten gelungene Darstellung der Myosinfilamente beruht dabei nach LANE (1965) auf einer besonderen Labilität des Myosins in der glatten Muskelzelle. SCHOENBERG und Mitarbeiter (1966) nehmen sogar an, daß Myosin in erschlafften glatten Muskelzellen der Vertebraten gar nicht in Filamentform existiert, sondern einen kolloid-dispersen Zustand einnimmt. Die anderen drei Fraktionen der Muskelzelle gehören den dünnen Filamenten an, wobei das Aktin den größten Anteil ausmacht. Auffallend ist, daß Aktinmoleküle kein einheitliches Aussehen haben. Obwohl die Filamente meist in Zellängsrichtung orientiert sind, scheinen sie ein dreidimensionales Netzwerk zu bilden. Vor allem in der kontrahierten Zelle finden sich Bündel parallel verlaufender Filamente, deren

Ausrichtung von der Zellachse abweicht (ASHFORD und Mitarbeiter 1965). Bei diesen Filamentbündeln handelt es sich wahrscheinlich um funktionell relativ selbständige Systeme, deren sukzessive Inanspruchnahme die lange Kontraktionsdauer ohne Ermüdung erklären könnte (LANE 1965).

Unter der Plasmamembran liegen in unregelmäßiger Anordnung Vesikel bzw. Invaginationen der Plasmamembran mit einem Durchmesser von 500 bis 1000 Å. Mit Hilfe der Gefrierätzung wurden diese an glatten Muskelzellen der *A. ilica* beim Kaninchen dargestellt (MUGGLI und Mitarbeiter 1972). Man findet ein charakteristisches Muster von parallel zur Zellachse verlaufenden Streifen, die aus einer bis zu mehreren Reihen einheitlich großer Membraneinstülpungen - Caveolae intracellulares - bestehen. Von RHODIN (1962) werden diese als Pinozytosevesikel interpretiert. Außerhalb der Plasmamembran besitzt die glatte Muskelzelle eine mehr oder weniger breite Basalmembran. Sie soll nach histochemischen Untersuchungen vor allem aus Mucopolysacchariden bestehen (PEASE 1960; PEASE und MOLINARI 1960). Nach Vorstellungen von HAUST (1965) bildet die Basalmembran die Matrix für das elastische Gewebe. Die Bildung von Kollagen und Elastin geht nach CAMPBELL (1976) vom rauhen endoplasmatischen Retikulum aus. Dafür sprechen auch seine Untersuchungen an Halsschlagadern von Hühnerembryonen, bei denen eine große Zahl von rauhem endoplasmatischem Retikulum im Zytoplasma der glatten Muskelzellen vorhanden ist, während bei alten Hühnern, wo Kollagen und Elastin schon fertig ausgebildet sind, der größte Raum des Zellzytoplasmas durch Myofibrillen ausgefüllt ist.

Auch die Arbeitsgruppe um CAMPBELL arbeitete bereits um 1971 an der Aufklärung der Feinstruktur von glatten Muskelzellen, die sie aus Kulturen von embryonierten Hühnereiern gewonnen hatte. Sie fanden, daß die glatten Muskelzellen

unterschiedlich in ihrer Gestalt sind und eine Tendenz zur Verbindung zeigen. Der Zellkern enthält in der Regel ein hervortretendes Kernkörperchen und ist im Vergleich zum Zellkörper groß. Nach der Fixation können drei Typen von Filamenten im Zytoplasma festgestellt werden: die dicken, die etwa 150 bis 250 Å Durchmesser großen und die dünnen, die etwa 30 bis 40 Å dick sind. Diese dünnen Myofilamente sind in kleinen Bündeln überall im Zytoplasma zusammengefaßt und haben Verbindung mit schwarzen Körperchen, den sogenannten dense bodies. Weiterhin beschreiben sie ungeordnet liegende Filamente mit einem Durchmesser von 80 bis 110 Å. Die Mitochondrien, der Golgiapparat und das ausgedehnte rauhe endoplasmatische Retikulum sind dominierend. Im Gegensatz zu glatten Muskelzellen in vivo sind Mikropinocytosevesikel entlang der Zellmembran nur selten zu sehen.

In diesem Zusammenhang sind noch die Abschnürungen bzw. Ausstülpungen von glatten Muskelzellen zu erwähnen. Betrachtet man glatte Muskelzellen alternder Hunde, so weisen sie unregelmäßig stark ausgeprägte Invaginationen der Zelloberfläche auf, während sich gleichzeitig zungen- oder pilzförmige Zytoplasmavorwölbungen ausbilden. Gelegentlich sind die Zytoplasmavorwölbungen mit dem eigentlichen Zelleib nurmehr über eine schmale hals- oder stielförmige Zytoplasmabrücke verbunden (VELTMANN und Mitarbeiter 1975). Die eine jede glatte Muskelzelle kontinuierlich umgebende Basalmembran ist im Bereich der Einschnürung nicht mehr nachweisbar, so daß die Zytoplasmaausstülpungen gegen den Interzellularraum nur durch das Plasmalemm abgegrenzt werden. Die Ultrastruktur des Zytoplasma der teilweise pilzförmigen Ausstülpungen unterscheidet sich deutlich von der des eigentlichen Myoplasma. Typische Zellorganellen werden ebenso wenig wie Myofilamente oder "dense bodies" beobachtet. Die Matrix der Ausstülpungen ist elektronenoptisch eher feingranulär oder amorph, während die Myo-

filamente im Bereich der Einschnürung sich auflösen. Gelegentlich werden in glatten Muskelzellen, die zahlreiche Ausstülpungen aufweisen, unterschiedlich große Organellen und myofibrillenfreie Zytoplasmaareale gefunden, die in ihrer Substruktur der Matrix in den Ausstülpungen recht ähnlich sind. Diese Abschnürungen, die im Alter vermehrt auftreten und die die glatten Muskelzellen klein und atrophisch erscheinen lassen, werden als "ghost bodies" bezeichnet. Diese membranbegrenzten Gebiete liegen zwischen den elastischen Lamellen. Sie sind morphologisch und funktionell sicher nicht identisch mit den elastico-muskulären Kontaktpunkten, den sogenannten bobbins.

B) Die Arteriosklerose

1. Definition der Arteriosklerose

Für die Atherogenese wird nach Untersuchungsergebnissen der letzten Jahre der glatten Muskelzelle eine dominierende Rolle zugeschrieben. Durch ihre vielfältigen Manifestationen an den verschiedenen Organsystemen wird die Arteriosklerose zur Ursache der häufigsten und bedrohlichsten Krankheit des Menschen. FREDRICKSON betont auf einem Symposium in den USA bereits 1971, daß die Arteriosklerose eine immer häufiger auftretende Gefäßerkrankung darstellt, und daß heute schon jährlich mehr als 160.000 Menschen vor Erreichen des 65. Lebensjahres daran sterben. Somit stehen ihre Folgen als Todesursache an erster Stelle. Aus vergleichender pathologisch-anatomischer Sicht findet man die Arteriosklerose nicht allein beim Menschen, sie kommt bei domestizierten wie auch bei wildlebenden Tieren vor.

Die Arteriosklerose ist eine Erkrankung, die schon in frühen Lebensjahren beginnen kann, jedoch meist erst im höheren Alter zu krankhaften Erscheinungen führt. Bereits in den ersten Lebensmonaten eines Kindes kann es zu einem Einwachsen von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima kommen. Die Intimaproliferation ist am stärksten ausgeprägt in Regionen größter Beanspruchung, beispielsweise an Gefäßaufzweigungen und an Innenkurven gekrümmter Gefäßbezirke. Die Erkrankung, die mit einer Nekrotisierung glatter Muskelzellen einhergehen kann, zeigt sich recht mannigfaltig, so konnte SOMLYO (1968) an Versuchstieren zeigen, daß immer nur dann Nekrosen von glatten Muskelzellen entstanden, wenn die Intimaverdickung der Coronararterien Stärken von mehr als 0,83 mm erreichte. BUCK (1958) hat mit Hilfe des Elektronenmikroskopes wohl als Erster gesehen, daß in der Kaninchen-Aorta an der Ent-

stehung der arteriosklerotischen Polster vornehmlich glatte Muskelzellen der Intima beteiligt sind. Seine Untersuchungsergebnisse wurden in den folgenden Jahren an den Gefäßen von Kaninchen, Ratten, Vögeln, Affen und des Menschen weitgehend bestätigt (ROBERTS und STRAUS 1965; GHIDONI und O'NEAL 1967; MEYER 1968; HESS und STÄUBLI 1963; CONSTANTINIDES 1965). Auch KNIERIEM (1970) konnte bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Intimapolstern bei der spontanen Arteriosklerose des Rindes und der experimentellen Atheromatose des Kaninchens zeigen, daß die arteriosklerotischen Plaques aus proliferierten subendothelialen und intimanahen glatten Muskelzellen der Media entstehen. Die glatten Muskelzellen der Gefäßwand können nach seiner Auffassung bei Hyperlipämie und Hypercholesterinämie zu großen Schaumzellen umgewandelt werden und dann sogar atheromatöse Herde bilden. Die Identität der proliferierten Gefäßwand-Muskelzellen hat er überzeugend mit Fluoreszinzinisoithiozyonat markierten Antiseren gegen Human- oder Rindermyosin von glatten Muskelzellen nachweisen können.

Trotz verschiedener ätiologischer Faktoren kann bei Kaninchen, beim Rind und auch beim Menschen eine einheitliche Pathohistogenese der Arteriosklerose angenommen werden (KNIERIEM 1970). Diese Pathohistogenese des arteriosklerotischen Herdes ist in erster Linie durch die Proliferation der subendothelialen und medialen glatten Muskelzellen gekennzeichnet. Die Proliferation der Gefäßwand-Muskulatur kann als ein reparativer Prozeß aufgefaßt werden, da ähnliche proliferative Veränderungen auch bei traumatischen Schädigungen der Intima und bei der Organisation arterieller Thromben beobachtet werden können.

COLTOFF-SCHILLER (1976) nimmt an, daß Lipidansammlungen ein Hauptmerkmal der menschlichen Arteriosklerose sind. In kleinen, frühen Läsionen ist das Lipid hauptsächlich in glatten Muskelzellen zu finden. In weiter fortgeschrittenen Stadien können ebenso häufig extrazelluläre Lipiddepots gefunden werden, und man nimmt heute an, daß sie von überladenen und degenerierten Zellen herkommen.

GEER und Mitarbeiter (1961) konnten membrangebundene Lipide im arteriosklerotischen Gefäßsystem erwachsener Menschen nachweisen. Untersuchungsergebnisse von SHIO zeigen eine beachtliche intralysosomale Lipidansammlung in Schaumzellen bei fortgeschrittenen Läsionen in der Aorta des Kaninchens. Auch Versuche von COLTOFF-SCHILLER (1976) an Rhesus-Affen zeigen, daß bei fortgeschrittenen arteriosklerotischen Läsionen Lipide innerhalb von Lysosomen gebunden sein können. Sie haben außerdem an zwei jungen Männern im Alter von 11 und 23 Jahren, die an einer traumatisch-bedingten Gehirnverletzung gestorben sind, darstellen können, daß sich Lipide innerhalb von Lysosomen glatter Gefäßmuskelzellen befinden. Dies vereinbart sich mit der Hypothese, daß ein Defizit in der lysosomalen Lipolyse verantwortlich dafür ist, daß es zu einer initialen, intrazellulären Anhäufung von Lipid in den glatten Muskelzellen der menschlichen Gefäßwand kommt. Dieser Prozeß spielt sich vermehrt immer dann ab, wenn es durch Bluthochdruck oder Intimaschädigung zu einer erhöhten Perfusion des Blutes bzw. seiner Bestandteile in die Gefäßwand kommt und somit die aufnehmenden glatten Muskelzellen überladen werden und sich dann zu Schaumzellen umbilden können (DOERR 1963).

Nach BENDITT (1976) ist die Arteriosklerose keineswegs nur eine Angelegenheit der Lipide und des Cholesterins.

Diese spielen nach seinen Untersuchungen zwar eine Rolle, aber eine sekundäre. Andere Faktoren setzen demnach in der Regel den Reiz, der die Gefäßintima zur Proliferation veranlaßt. Es handelt sich seiner Meinung nach um einen tumorähnlichen Wachstums-Prozeß, und zwar monoklonalen Ursprungs, wie sich mit biologischen Methoden beweisen läßt. In den Plaques läßt sich mit selektiver Färbung histologisch Kollagen als der Hauptbestandteil des fibrillären Bindegewebes ausmachen. Glykosaminoglykane finden sich unterschiedlich stark in dieser Matrix. Die Zellen selbst, die für die Produktion der extrazellulären Matrix verantwortlich sind, stellen sich im Elektronenmikroskop als glatte Muskelzellen dar. Das eindrucksvollste Merkmal der arteriosklerotischen Plaques ist für BENDITT jedoch die Masse von offenbar nutzlosen Zellen, die denen der Media zwar ähneln, sich aber dennoch von diesen unterscheiden. Die Zellen der Plaques sind kleiner als die der Media. Zum Fragenkomplex mono- oder polyklonales Zellwachstum meint er: "Wenn der Organismus neue Zellen braucht, weil alte Zellen zu ersetzen oder entstandene Defekte zu decken sind, bedient er sich polyklonaler Proliferation. Was dagegen außerhalb dieser physiologischen Legalität liegt, breitet sich gerne monoklonal aus, gleichgültig, ob es sich nun um Malignome oder um die Arteriosklerose handelt". Über die Bildung von neuen Gewebsbestandteilen und über die Funktion des Mesenchyms in der Genese der Arteriosklerose äußert sich HAUSS (1973). Er ist der Auffassung, daß die Stoffwechselvorgänge im Gefäßmesenchym keineswegs bradytroph sind. So werden z. B. die Sulfomukopolysaccharide von Bindegewebszellen etwa ebenso schnell synthetisiert, wie Proteine von der Leberzelle. Der Bindegewebsstoffwechsel ist in verschiedenen Organen unterschiedlich schnell und wird im Alter langsamer. In sklerotisch veränderten Aorten dagegen tritt eine deutliche Beschleunigung des Mesenchymstoffwechsels auf. Er sieht im arteriosklerotischen Prozeß keineswegs einen schicksalhaften Alterungsvorgang.

Vielmehr handelt es sich um einen echten Krankheitsprozeß, analog der Entzündung, die ebenfalls von Reizwirkungen ausgelöst mit Beschleunigung des Mesenchymstoffwechsels einhergeht. Neben dem Mesenchymstoffwechsel oder der Proliferation von glatten Muskelzellen scheinen für die Entstehung der Arteriosklerose noch andere Faktoren relevant zu sein. So haben in den letzten Jahren SMALL und Mitarbeiter (1975) in der Gefäßwand die Enzyme der Glykolyse, des Krebszyklus, des Pentose-Phosphat-Shunts und anderer Stoffwechselwege nachgewiesen. Mit einigen Ausnahmen, z. B. LDH und Beta-Glukuronidase, gehen die Enzymaktivitäten mit dem Alter zurück. Auch fortschreitende Arteriosklerose bewirkt einen Enzymschwund der Gefäßwand. Gefäße, die besonders leicht von Arteriosklerose befallen werden, wie die Abdominalaorta und die Femoralarterien, weisen eine hohe Aktivität der Monophosphoesterase und einen niedrigen Gehalt an Enzymen des Krebszyklus auf. So zeigen verschiedene Gefäßabschnitte auch unterschiedliche Enzymmuster. Hauptsächlich werden diese Fermente von den glatten Muskelzellen der Media produziert, und der Abnahme des Enzymgehaltes der Gefäßwand gehen degenerative Prozesse dieser Muskelzellen voraus. Vielleicht darf man darin die Achillesferse der Gefäßwand vermuten. Außerdem kommt es durch die fortschreitende Dickenzunahme der Intima zu einer Verminderung der Sauerstoffdiffusion der Media, wodurch hypoxische Schäden entstehen können. Es sieht so aus, als ob sich die Vorgänge bei der Entstehung der Arteriosklerose und die des physiologischen Alterns überschneiden, wobei Alterung im Sinne DOERRs als eine Hinwendung zu einem stofflichen Maximum aufzufassen ist. Die faserigen Proteine Elastin und Kollagen, wie auch die Karbohydrasen der Media, werden alle von der glatten Muskelzelle gebildet. In den arteriosklerotischen Plaques kommen neben diesen drei Stoffgruppen, wobei die Karbohydrasen durch Glycosaminoglycane vertreten sind, außerdem reichlich weiße Blutzellen vor. Lipoproteine, die Träger von

Cholesterin, findet man sowohl intra- als auch extrazellulär.

Überblickt man die zahllosen Untersuchungsergebnisse aller Autoren der letzten Jahre, so steht die Proliferation der glatten Muskelzellen im Vordergrund. Gründe dafür könnten, wie ROSS (1977) uns darlegt, in Endothelläsionen der Gefäßwand liegen. Zum anderen dürfte der Wachstumsreiz von einem Protein, das aus Thrombozyten isoliert werden konnte (ROSS und GLOMSET 1976; BAUMGARTNER und STUDER 1978) ausgehen.

2. Theorie der Entstehung

Die Frage nach der Ursache bzw. den auslösenden Faktoren der Arteriosklerose beschäftigt schon seit langem die Wissenschaftler; es wurden bis heute zahlreiche Theorien darüber aufgestellt. Trotz vieler Experimente an Versuchstieren, bei denen arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen provoziert wurden, ist man sich über die in der Gefäßwand ablaufenden Prozesse noch nicht völlig im klaren. SOMLYO und Mitarbeiter (1968) sind der Ansicht, daß die Arteriosklerose, insbesondere die der Coronararterien, eine Erkrankung ist, die zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr schnell voranschreitet, jedoch meist erst im Alter zu krankhaften Veränderungen führt. Bereits in den ersten Lebensmonaten kommt es nach ihren Studien zu einem Einwachsen von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima. Die Intimaerkrankung begänne bereits nach dem 10. Lebensjahr mit einer Aufspaltung der Lamina elastica interna, was ein verstärktes Eindringen von Blutbestandteilen in diesen Schichten erlaube (DOERR 1965). Die Intimaproliferation ist am stärksten in Regionen größter Beanspruchung, z. B. an Gefäßaufzweigungen und an Innenkurven gekrümmter Gefäßprovinzen, ausgeprägt. So hat DOERR (1963, 1964, 1975 und 1978) den Versuch unternommen, die arteriosklerotischen Veränderungen nach ihrer Entstehung zu unterscheiden. Er teilt hierbei die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen in vier Hauptgruppen ein und bezeichnet sie als Gangarten der Arteriosklerose. Er faßt die ersten drei Gangarten als die zum Typ 1 gehörenden zusammen und bezeichnet sie als "benigne Form der Arteriosklerose". Im Gegensatz zu diesen drei Formen der sogenannten banalen seneszenten Arteriosklerose bezeichnet er schließlich die juvenile oder 4. Gangart als "maligne Arteriosklerose" (DOERR 1975 und 1978). Als die am häufigsten auftretende Gruppe betrachtet DOERR jene, die zunächst mit einem fettfreien Intimaödem als Folge einer schräg-longitudinalen,

transmuralen, von innen nach außen ablaufenden, plasmatischen Perfusion einhergeht. Sie ist mehr oder weniger immer vorhanden. So lassen sich schon bei Jugendlichen Flüssigkeitsstraßen nachweisen, die den zylindermantelförmigen Membranplatten angelagert einen physiologischen Umbau des in der Intima gelegenen Mesenchymschwammes zustande bringen können.

Unter der 2. Gangart subsumiert er Veränderungen der Gefäßwand, die einen Initialthrombus im Sinne von DUGUID zeigen. Man versteht darunter jede Störung der fibrinolytischen Aktivität, also im weiteren Sinne jede Alteration in der Kooperation von Strombahnrufer und plasmatischen Randblutstrom. Es gibt wohl kaum eine Form der Arteriosklerose, bei der diese Vorgänge nicht irgendwie eine Rolle spielen. In der 3. Gruppe faßt DOERR all die Veränderungen zusammen, die alimentär oder durch andere Ursachen bedingt zu einer Fettbelastung der Gefäßwand führen und somit zu einem Initialxanthom, d.h. Fettspeicherung im und unter dem Endothel führen können.

Als 4. Form unterscheidet er schließlich die juvenile Arteriosklerose, eine zellreiche Proliferation glatter Muskelzellen. Man findet diese Proliferate an funktionell belasteten, geweblich aber geeigneten Stellen, also dort, wo die Intima breit und zellreich ist. Es stellt die Antwort des intimalen Mesenchymschwammes auf die verschiedensten Insulte dar, insbesondere nach starkem Rauchen und nach banalen Virusinfektionen der oberen Luftwege.

DUGUID, auf den sich die 2. Gangart stützt, vertritt schon seit 1946 die Auffassung, daß die Arterienerkrankung - sprich Arteriosklerose - das Ergebnis von Thrombenbildungen. im Gefäß wie auch in der Gefäßwand seien, wobei der Mikrothrombenbildung in der Gefäßwand wohl die größte Bedeutung zukomme. Er weist darauf hin, daß bereits ROKITANSKY (1852)

die Atherome für aus dem Blut kommende, meist aus Fibrin bestehende Ablagerungen hielt. VIRCHOW (1856) hingegen verwarf die Untersuchungen von ROKITANSKY, indem er feststellte, daß die Ablagerungen nur subendothelial vorkämen. Dieser Meinung schloß man sich etwa 40 Jahre lang an, bis ZIEGLER (1892) die "Proteinkörperinkurstations-Theorie" von ROKITANSKY wieder aufgriff und erneut zur Diskussion stellte. In letzter Zeit wurde die Theorie der Fibrininkorporation jedoch immer mehr in den Hintergrund gedrängt, obwohl DUGUID und HAUST et al. (1956) sowie BLEYL (1969) eindeutig nachweisen konnten, daß die arteriosklerotischen Plaques thrombotischen Ursprungs sind, und daß daneben auch eine reine Fibrineinsickerung stattfindet. Nach deren Ansicht rühren die extrazellulären Fettablagerungen der Intima ebenfalls vom Hauptblutstrom her. Die weitere Entwicklung sei dann von der Fähigkeit der glatten Muskelfaser und Monozyten abhängig. Intimale Plättchenablagerungen (Thrombozyten) können Endothelveränderungen mit einer Steigerung der Permeabilität auch für die Serumlipide setzen (CARO et al. 1970; HÖPKER und HOFMANN et al. 1975), diese in die Gefäßwand einschleusen und zu einer Proliferation glatter Muskelzellen führen (BERTELSEN 1949; ROSS 1975). Bisher ist auch die Frage ungeklärt geblieben, ob die zellreichen Intimabeete der Aorta von Populationen glatter Muskelzellen der Intima oder von denen aus der Media stammen. In kleinen frühen Läsionen sind es hauptsächlich diese glatten Muskelzellen, die das Lipid enthalten, dessen Ansammlung ein Hauptmerkmal der menschlichen Arteriosklerose ist (COLTOFF-SCHILLER 1976). In weiter fortgeschrittenen Stadien findet man ebenso häufig extrazelluläre Lipiddepots, und man nimmt an, daß diese von überladenen und degenerierten Zellen herkommen.

GEER und Mitarbeiter (1961) zeigten membrangebundene Lipide in arteriosklerotischen Plaques erwachsener Menschen. SHIO (1974) beobachtete starke Lipidansammlungen in den Lysosomen

von glatten Muskelzellen und Schaumzellen des Kaninchens.

An jungen Menschen, die an einer traumatisch bedingten Gehirnverletzung gestorben waren, konnte der Arbeitskreis um COLTOFF-SCHILLER (1976) zeigen, daß auch im gesunden Gefäßsystem intralysosomales Lipid vorzufinden ist. Dies macht auch verständlich, warum bei einem lysosomalen Lipolyse-Defizit sich eine intimale, intrazelluläre Anhäufung von Lipid in den glatten Muskelzellen der Gefäßwand manifestieren kann. Solche Vorgänge treten immer dann verstärkt auf, wenn durch verschiedene Faktoren, wie Bluthochdruck oder nach einer Intimaschädigung, es zu einer erhöhten Perfusion des Blutes bzw. seiner Bestandteile in die Media kommt und die aufnehmenden Muskelzellen überladen werden (DOERR 1963).

Diese intralysosomalen Lipidablagerungen könnten ein Initialstadium der Atherogenese darstellen, das dann mehr oder weniger rasch fortschreitet und zu einer lysosomalen Überladung der glatten Muskelzellen mit Ausbildung von Schaumzellen führt (SOMLYO et al. 1968; COLTOFF-SCHILLER et al. 1976).

1969 konnte MEYER an Hunden, die einen Cholesterinspiegel von über 1200 mg% erreichten (Cholesterinfütterung), zeigen, daß zwei Monate nach Beginn der Hypercholesterinämie die ersten makroskopisch wahrnehmbaren Lipidablagerungen an der Aorta, an den kleinen muskulären Arterien der Skelettmuskulatur an den Schilddrüsen - und Coronararterien auftreten. Bei histologischer Untersuchung der Aorteninnenwand wird eine intensive Lipidinfiltration der innersten lumennahen Mediaschicht sichtbar, wobei die Muskelbündeln bzw. die Muskelzellen auseinandergetrennt und in Richtung auf das Gefäßlumen verlagert werden (BEVANS et al. 1951). Dies bestätigten auch Untersuchungsergebnisse von GEER (1965), nach denen die feinen Fetttropfen zunächst vorwiegend extra-

zellulär zu liegen scheinen. Elektronenmikroskopisch lassen sich zu Beginn der Lipidinfiltration in den Endothelzellen, den glatten Muskelzellen und einigen kleineren rundlichen oder unregelmäßig geformten Zellen homogene, mäßig elektronendichte, intrazytoplasmatische Lipideinschlüsse nachweisen. Sie sollen nach der durch Konfluenz von Cysten des agranulären endoplasmatischen Retikulum entstehen und stellen vermutlich Folgen einer intrazellulären Lipidsynthese dar.

Durch extrazelluläre Verfettung ist die Aktivität der Enzyme der Gefäßwand mit Ausnahme der sauren Phosphatase, deren Aktivität vollständig schwindet, nicht beeinflusst (BRÜNDEL 1972). Lipasen und alkalische Phosphatase sind weder in der normalen Media noch bei zellulärer oder extrazellulärer Mediaverfettung nachweisbar.

Die Zunahme der Reaktionsprodukte bei zellulärer Mediaverfettung wird als Enzyminduktion durch gesteigertes Substratangebot gedeutet. Als Produkt der Fettverarbeitung läßt sich histochemisch intrazelluläres Ceroid in den verfetteten glatten Muskelzellen der Media nachweisen.

Fetteinlagerungen bei fortgeschrittener Arteriosklerose beschränken sich nicht nur auf die Intima, sondern dehnen sich oft auch in die Media aus (WOLKOFF 1929; SINAPIUS 1964; WISSLER 1968). Sie sind als Tropfen unterschiedlicher Größe in glatten Muskelzellen und extrazellulär lokalisiert. Histochemisch stimmen sie mit den Lipiden der Intima überein, bestehen also vorwiegend aus Cholesterin, Cholesterinestern und Phosphatiden, vor allem aus Sphingomyelinen. Im Gegensatz hierzu meint SMALL (1975), daß gerade Enzyme, wie die der Glykolyse, des Krebszyklus und des Pentose-Phosphat-Shunts, die in

den letzten Jahren in der Gefäßwand nachgewiesen werden konnten, eine wesentliche Rolle in der Atherogenese übernehmen. Mit wenigen Ausnahmen, z. B. LDH und Beta-Glukuronidase, gehen die Enzymaktivitäten mit dem Alter zurück, und auch die fortschreitende Arteriosklerose bewirkt seiner Meinung nach ein Enzymschwund der Gefäßwand. Gefäße, die besonders häufig arteriosklerotische Veränderungen zeigen, wie Abdominalaorta und Femoralarterien, weisen eine hohe Aktivität der Monophospho-
esterase und einen niedrigen Gehalt an Enzymen des Krebszyklus auf. So beobachtet man in verschiedenen Gefäßabschnitten auch unterschiedliche Enzymmuster. Vornehmlich werden diese Fermente von den glatten Muskelzellen der Media produziert. Der Abnahme des Enzymgehaltes der Gefäßwand gehen degenerative Prozesse von Muskelzellen, insbesondere im höheren Lebensalter, voraus.

Nach SMALLs Auffassung soll ein Rückzug der Enzymaktivitäten wie ATPase, 5-Nukleotidase und Malat-Dehydrogenase der Intimaverdickung proportional verlaufen. Nicht alle Enzyme in den arteriosklerotischen Plaques zeigen einen Aktivitätsverlust. Beta-Glukuronidase und Beta-Acetyl-Glukosaminidase steigen an, was auf eine Synthesemehrleistung der Einzelzelle hinweist. Bestimmung des DNS-Gehaltes als Indikator des Zellgehaltes der Gefäßwand lassen diese Schlußfolgerung zu.

Eine Umkehr von Ursache und Wirkung glauben HEPTINSTALL (1976), ROSS, GLOMSET und HARKER (1977) anhand ihrer Versuchsergebnisse belegen zu können. Sie gehen davon aus, daß die arteriosklerotischen Veränderungen aus Verletzungen des arteriellen Endothels resultieren, schränken jedoch wieder ein, daß diese Verletzungen ihrerseits aus einfachen Veränderungen (physiologischer Umbau) des Endothels entstehen können, ebenso wie aus einer Störung

der Zellverbindung untereinander oder aus einer Störung der Verbindung zwischen Endothel und Bindegewebe. So entstandene Endothelläsionen schaffen die Voraussetzung für eine Thrombozytenadhäsion, -aggregation und -fusion und führen zu einer Liberation eines Blutplättchenfaktors (ROSS et al. 1977; BAUMGARTNER und STUDER 1978). Dieser wird von ROSS als ein Peptid mit relativ niedrigem Molekulargewicht klassifiziert. Bei einem Molekulargewicht von 13.000 bis 23.000 und einem isoelektrischen Punkt, der zwischen 9 und 10 liegt, soll das Protein relativ hitzestabil sein. Dieser Plättchenfaktor, der in Verbindung mit Plasmabestandteilen Zugang in die Arterienwand findet, bewirkt eine Proliferation von glatten Muskelzellen. Nur wenn das Endothel bald repariert und damit undurchlässig wird, kommt dieser Prozeß zum Stillstand (HEPTINSTALL 1976). Bleibt die Endothelläsion bestehen, so findet eine Migration von glatten Muskelzellen der Media durch die Fenestrae der Lamina elastica interna zur Intima hin statt. Anschließend proliferieren diese Migrationszellen sowie die präexistenten glatten Muskelzellen der Intima. Begleitet wird diese Proliferation glatter Muskelzellen von einer Synthese und Sekretion von Proteinen - wie Kollagen und Elastin - sowie einer Ablagerung von Lipiden innerhalb der glatten Muskelzellen und der Bindegewebsmatrix (ROSS 1976). Fällt bei diesem Vorgang Cholesterin aus dem löslichen Lipoproteinkomplex aus, wird der Prozeß kritisch und sobald sich mehr Cholesterin ablagert als eliminiert wird, gilt der lokale arteriosklerotische Prozeß als irreversibel (HEPTINSTALL 1976). Es handelt sich dabei um die sogenannte injury- und repair-Hypothese, die gewissermaßen eine Neuauflage der ANITSCHKOW'schen (1912) Vorstellung ist.

Im Gegensatz hierzu stammen nach BENDITT (1977) die glatten Muskelzellen nicht aus der Media, sondern sie sind durch Transformation glatter Muskelzellen der Intima entstanden, vergleichbar der Zellpopulation eines gutartigen Tumors.

All diese Veränderungen können demnach nur bei einer geeigneten Konstellation entstehen. Diese wird nach DOERR (1964) determiniert durch einen Wandfaktor, was bedeutet, daß die örtlichen Voraussetzungen in der Arterie für die Entwicklung eines die pathologisch-anatomische Diagnose "Arteriosklerose" gestattenden Bildes gegeben sein müssen; einen Allgemeinfaktor, worunter man eine kritische hämodynamische und humorale Belastung der Gefäßwand versteht und einen Schrankenfaktor, danach muß eine Situation gegeben sein, die entweder die für die plasmatische Einsickerung erforderliche Permeation gestattet oder verändert und die Entwicklung eines physiologischen Fibrinfilmes stört oder eine mikrothrombotische Sedimentation begünstigt.

3. Risikofaktoren

Nach dem aktuellen Stand unserer pathogenetischen Kenntnisse ist es ganz unwahrscheinlich, daß eine einheitliche kausale Therapie der Sklerose schlechthin möglich ist. Nach Ansicht DOERRs (1964) würde die Auffassung der Arteriosklerose als konstitutionspathologisches Phänomen gerade den Ärzten die Freiheit geben, durch eine den individuellen Besonderheiten wirklich angemessene, disziplinierte Lebensführung das Unabwendbare in erträglichen Grenzen zu halten. Diese Ansicht teilend haben sich in den letzten Jahren immer mehr Wissenschaftler damit beschäftigt, die Risikofaktoren zur Entstehung der Arteriosklerose zu erkennen und Vorbeugemaßnahmen gegen arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen zu erarbeiten. Wir gehen heute davon aus, daß es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt (HÖPKER et al. 1975). SOLBERG und McGARRY (1971) konnten nach 2.166 Autopsien beim Menschen im Alter zwischen 10 und 69 Jahren feststellen, daß eine enge Beziehung zwischen zu hohem Blutdruck, dem Auftreten und der Schwere der Arteriosklerose besteht. Besonders auffallend ist, daß bei zu hohem Blutdruck vor allem arteriosklerotische Veränderungen intrakranieller Gefäße beim Menschen über 35 Jahren häufig auftreten, im Gegensatz zu denen mit normalem Blutdruck. An anderen Gefäßprovinzen ist der Unterschied weit weniger groß.

Bereits 1964 betonte DOERR, daß er den Bluthochdruck für eine der wichtigsten und häufigsten für das Auftreten der Arteriosklerose hält, wobei Faktoren wie gesteigerte Perfusion und erhöhte Reagibilität der Gefäßwandzellen auf den erhöhten Druck eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Wie der Hochdruck per se auf die Gefäßwand wirkt, ist bis heute noch nicht völlig klar.

Sicher ist, daß es zu Schäden in der Intima, besonders an der Endotheltapete, kommt, und daß an solchen Stellen eine starke Zellproliferation einsetzt. Die neue Bildung von glatten Muskelzellen könnte dazu bestimmt sein, degenerierte oder abgestorbene Zellen in der Media zu ersetzen. Darüber hinaus könnten sie auch etwa entstehende Defekte schließen (KNIERIEM 1970; JURUKOVA 1974).

Es erhebt sich die Frage, was mit den meisten in der Media neugebildeten glatten Muskelzellen geschieht und wie lange die durch akuten Bluthochdruck angeregte Proliferation andauert. Untersuchungsergebnisse von HASSLER (1970) zeigen, daß der größte Teil der Zellen dazu bestimmt ist, die Tunica media mit neuen Zellen zu versorgen. Diese Schicht zeigt ein besonders starkes Dickenwachstum, obwohl offensichtlich eine viel geringere Zellzahl zum Ausgleich eines Gegendruckes ausreichen würde. Ein wahrscheinlich viel größerer Teil der neugebildeten Zellen ist dafür bestimmt, degenerierte und abgestorbene glatte Muskelzellen zu ersetzen.

An der Gefäßwand leicht angeheftete Zellen konnten - wie aus neueren Untersuchungen von HASSLER (1974) hervorgeht - häufig beobachtet werden. Er nimmt an, daß es sich um neugebildete Endothelzellen handelt, die sich zum großen Teil wieder lösen und vom Blutstrom weggerissen werden. Darüber hinaus scheint es heute gesichert, daß es sich dabei um vom Blutstrom aus in die defekte Arterienwand eingewanderte Blutzellen handelt (ROSS 1977). Auch HESS und SCHMID-SCHÖNBEI (1974) konnten zeigen, daß in Versuchen an Miniaturschweinen und Kaninchen, die Zigarettenrauch inhalierten bzw. hohe Cholesterindosen appliziert bekamen, aktivierte Thrombozyten nicht nur auf Endotheldefekten, sondern

auch auf anscheinend intakten Endothel haften können. Schon relativ kurzes Zigarettenrauchen bringt beim Versuchstier Thrombozyten auf der Innenwand der Arterien zur Adhäsion. Bis zu einer gewissen Toleranzgrenze können diese spurlos in die Gefäßwand integriert werden. Erst nach einem deutlichen zeitlichen Abstand von den ersten Thrombozytenadhäsionen werden nach solchen Reizen auch Gerinnungsvorgänge am Intimaendothel gesehen. Derartige Mikropartialthromben entwickeln sich entweder bis zum Vollbild eines Abscheidungsthrombus weiter, oder sie werden von Endothel überzogen und dann in die Gefäßwand inkorporiert.

In der Folge entwickeln sich reaktive Alterationen am Gefäßmesenchym, die schließlich zu arteriosklerotischen Plaques führen können. Als ein dominierender Risikofaktor gilt seit der Jahrhundertwende ein erhöhter Blutfettspiegel. Die Diskussion um diesen Risikofaktor ist noch nicht abgeschlossen. IGNATOWSKI (1908, 1909) und STAROKADOMSKY (1909) sowie ANITSCHKOW und CHALATOW (1912 und 1913) hatten erstmalig Arterienveränderungen beim Kaninchen durch eine Milch-Eigelb-Diät und durch Cholesterinfütterung erzeugt, die in ihrer makroskopischen Beschaffenheit und mikroskopischen Struktur eine große Ähnlichkeit mit den arteriosklerotischen Herden des Menschen zeigten. Es gelang daraufhin in nachfolgender Zeit auch bei einer Reihe von anderen Tieren durch Verabreichung einer cholesterin- und fettreichen Nahrung gleichsinnige Arterienläsionen zu induzieren. Vielseitige Abwandlungen der ursprünglichen Versuchsmethodik, verfeinerte mikroskopische, chemische, histochemische, autoradiographische und elektronenmikroskopische Untersuchungen brachten eine Fülle von neuen Erkenntnissen, die interessante Einblicke in die Morphologie und Pathogenese der experimentellen Arteriosklerose vermitteln und somit auch für das Verständnis der menschlichen Arteriosklerose bedeutsam erscheinen.

Auf die Tatsache, daß fast immer mehrere Faktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose eine Rolle spielen, machten bereits SIMMS und STILLMAN (1937) aufmerksam. Sie vermuteten im Blutplasma von Erwachsenen ein Agens, das in Fibroblastenkulturen von Aorten erwachsener Menschen die Bildung von Fettgranulomen veranlaßt. Wurde dieses Agens - ein sogenannter B-Faktor - aus dem Kulturmedium herausgenommen, entstanden keine Fettgranulome; fügte man es daraufhin wieder hinzu, so konnte eine rasche Bildung dieser Herde beobachtet werden. Bemerkenswert war, daß der Faktor selbst nicht aus Fett bzw. Cholesterin bestand. Außerdem gelang es SIMMS und STILLMAN, aus der Kultur einen Wachstumsfaktor - A-Faktor - zu isolieren, der zu einer Sensibilisierung von Bindegewebszellen gegenüber dem B-Faktor führt. So konnten in einer Gewebekultur, die zwei Tage unter Einfluß des A-Faktors stand und schließlich über vier Tage dem B-Faktor ausgesetzt war, weit mehr Fettgranulome festgestellt werden, wie in solchen Kulturen, zu denen man über sechs Tage den B-Faktor zugegeben hatte. WIGGERS und Mitarbeiter (1971) gelang es mit einer besonderen Cholesterindiät bei 16 HF-Kälbern einen sehr hohen Blutcholesterin-Spiegel über 24 Wochen zu halten und arteriosklerotische Plaques in der Gefäßwand der Aorta zu erzeugen.

BEVANS und Mitarbeiter (1951) sowie MEYER (1969) zeigten, daß bei cholesteringefütterten Hunden, die einen Cholesterinspiegel von über 1200 mg% erreichten, zwei Monate nach Beginn der Hypercholesterinämie die ersten makroskopisch wahrnehmbaren Lipidablagerungen in der Aorta auftraten. Der Arbeitskreis um COX und TAYLOR (1963) induzierte bei Rhesus-Affen eine langdauernde Hypercholesterinämie durch Fütterung einer butterreichen Kost mit Zusatz von 3 g Cholesterin pro Tag. Nach drei bis fünf Monaten fanden sich mikroskopisch in Aorta und in den Coronararterien diffuse extrazelluläre Lipidinfiltrationen der Intima. Nach sieben

bis neun Monaten lagen die Lipidablagerungen im Gegensatz zu den Anfangsstadien vorwiegend intrazellulär. Nunmehr traten auch Schaumzellen und Bänder eines fibrösen narbenartigen Intimagewebes auf.

SCHETTTLER und MÖRL (1978) meinen hierzu:

Den HDL-Klassen kommt eine protektive Wirkung im Artherosklerosegeschehen zu. BROWN und GOLDSTEIN (1976) konnten zeigen, daß es zwischen den cholesterintransportierenden Lipoproteinen und den Zellen zu einer eindeutigen und durch den Proteinanteil gesteuerten Wechselwirkung kommt. An den Kulturen von Fibroblasten des Menschen konnten sie nachweisen, daß die zelluläre Cholesterinsynthese unter Normalverhältnissen durch Rezeptoren reguliert wird, die gegen Apo-B-Rezeptoren gerichtet sind. Hierbei werden Apo-B-tragende Lipoproteine durch den Rezeptor über den Proteinanteil spezifisch gebunden und in die Zelle eingebaut. Der Apo-Protein-Anteil wird durch lysosomale Enzyme zu Aminosäuren hydrolysiert, die von den Zellen abgegeben werden. Die aus den Lipoproteinen freigesetzten Cholesterinester werden durch eine lysosomale Lipase gespalten. Ein gleichsinniges Verhalten wird heute auch den glatten Muskelzellen zugeschrieben. Das freie Cholesterin gelangt an die Mikrosomen, wo es die HMG-CoA-Reduktase und damit die zelluläre Cholesterinsynthese hemmt. Zusätzlich aktiviert das freie Cholesterin die Acyl-Co A-Cholesteryl-Acyl-Transferase, so daß das freie Cholesterin verestert und in der Zelle gespeichert werden kann. Die Aktivität dieses Apo-B-Rezeptors reguliert sich dann selbst durch einen Feedback-Mechanismus. Mangelt es an zellulärem Cholesterin, so werden vermehrt Apo-B-Rezeptoren an der Zelloberfläche gebildet; eine Cholesterin-Anreicherung führt zu einer Verminderung dieser Rezeptoren (SCHETTTLER und MÖRL 1978).

Bei einem wichtigen Risikofaktor, dem Diabetes mellitus, konnten SIMMS und HARMISON (1966) feststellen, daß der Lipfanogen-Spiegel im Blutserum um etwa 25 % gegenüber den Kontrollen erhöht und Antilipfanogen um etwa 40 % erniedrigt ist, woraus eine besondere Neigung zur Fettablagerung resultiert. Einige Stunden nach Verabreichung von Insulin jedoch fällt der Lipfanogen-Spiegel deutlich ab und das freie Lipfanogen steigt an. Man weiß heute, daß Spezies, die über längere Zeit an Diabetes mellitus erkrankt sind, eher zur Arteriosklerose neigen als solche mit normalem Glykogenspiegel.

Ein nur beiläufig ins Gewicht fallender Risikofaktor ist die D-Hypervitaminose. Elektronenmikroskopisch findet man nach experimentell induzierter D-Hypervitaminose in Kaninchenaorten eine Kalkablagerung zuerst in den elastischen Fasern. Diese sind stellenweise von dicht gelegenen nadelförmigen Kristallen durchsetzt (EISENSTEIN und ZERCOLIS 1964). Einige Kristalle lassen sich frühzeitig in degeneriert erscheinenden, vakuolisierten glatten Muskelzellen nachweisen, während man in normal strukturierten Muskelzellen zunächst keine Kalkablagerungen beobachten kann.

Wieweit die Risikofaktoren "bündeln" oder im einzelnen untereinander korrelieren, ist bis jetzt noch nicht eindeutig abgegrenzt. Es ist Verhandlungsgegenstand der epidemiologischen Pathologie, wobei wir hinsichtlich dieser noch am Anfang stehen (DOERR 1975).

C) Die glatte Muskelzelle in der Atherogenese

1. Beteiligung von Zellen und Gewebe in der Atherogenese

Bei Mensch und Tier ist mit zunehmendem Alter, also während der Biorheuse, eine Verstärkung der Aortenintima zu verzeichnen, und zwar von 0,1 auf etwa 0,4 Millimeter. Als Ursache für die Proliferation werden funktionell-mechanische Faktoren herangezogen, besonders die Erhöhung des Blutdruckes während des Lebens (VELTMANN 1974).

FRENCH und Mitarbeiter (1963) fanden bei ihren Untersuchungen an der Intima von Schweineaorten neben einer Zunahme von Kollagen und Elastin auch eine Zunahme zellulärer Elemente, nämlich eine Proliferation glatter Muskelzellen. Diese physiologische Vermehrung von Zellen und Reaktionsprodukten kann als Initial-Stadium der Arteriosklerose gelten. KNIERIEM konnte schon 1967 im subendothelialen Raum der Aorta des Kaninchens wie auch in der Aorta des Rindes glatte Muskelzellen nachweisen. Es handelt sich um stoffwechselaktive Zellen. Sie sind in ihrer Eigenschaft sowohl als ruhende Mesenchymzellen als auch als Stammzellen anzusehen, die für die Proliferation der Intima auf einen Reiz hin verantwortlich sind (ROSS 1976). Elektronenmikroskopische und immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen von KNIERIEM (1970) haben die lichtmikroskopischen Befunde bestätigt. In der arteriellen Gefäßwand findet man neben mesenchymogenen fibrillenbildenden Zellen, den Histiozyten oder Fibroblasten, als zelluläre Elemente im wesentlichen glatte Muskelzellen (DOERR 1970). Aufgrund ihrer Fähigkeit zur Kontraktion sind sie für den Tonus der Gefäßwand verantwortlich (JIPP und SEIFERT 1963).

DUFF und Mitarbeiter (1957) meinen, daß es sich bei den Intimazellen der Kaninchenaorta um Fibrozyten, Histiozyten und Monozyten handelt. Die Arbeitsgruppe um LEE (1970) teilt bei ultrastruktureller Betrachtung diese Zellen in drei Gruppen ein:

1. glatte Muskelzellen zu 30 %,
2. Monozyten zu 40 %,
3. nicht sicher ansprechende Zellen zu 30 %.

KNIERIEM beobachtete bereits 1967, daß glatte Muskelzellen der Media durch Lücken der Lamina elastica interna in die Intima einwandern können. Bei der Plaque-Bildung fand er dabei Zellen, die sich in ihrem Typus von den bisher bekannten glatten Muskelzellen der Media unterscheiden. KNIERIEM sprach sie als modifizierte glatte Muskelzellen an. Auch GEER (1965) beschreibt bei 37- bis 45jährigen Patienten drei morphologisch unterschiedliche Zellen. Die dominierende Gruppe besteht aus glatten Muskelzellen. Dann folgen sogenannte "Stellate-Cells", das sind sternförmige Zellen, die überwiegend bei jüngeren Personen auftreten und ihrer Morphologie nach Fibroblasten sein dürften. Als dritte Zellart beobachtet er solche, die morphologisch wie Monozyten bzw. Lymphozyten aussehen. Er nahm an, daß sie vom strömenden Blut eingewandert sind. Auch HAUST und Mitarbeiter (1956) wiesen auf eine aktive Beteiligung glatter Muskelzellen bei der Atherogenese hin.

ROSS (1976) stellt fest, daß die glatten Muskelzellen der Media zusammen mit kollagenen Fasern den Hauptbestandteil bilden, während diese in der Intima nur spärlich vorkommen. Warum mit steigendem Alter glatte Muskelzellen immer häufiger in der Intima auftreten, ist noch nicht ganz abgeklärt, man muß diesem Vorgang jedoch eine große Bedeutung in bezug auf die Entstehung der Arterio-

sklerose zumessen. ROSS unterscheidet drei Typen der Arteriosklerose:

1. die fatty streaks
2. die fibrous plaques
3. die complicated lesions.

Allen drei Arten sind folgende Phänomene gemeinsam: Starke Vermehrung von glatten Muskelzellen, Aufnahme von intra- und extrazellulärem Lipid sowie Anhäufung von extrazellulären Matrixanteilen, die Kollagen, elastische Fasern und Proteoglykane enthalten. Auch DAHME und Mitarbeiter (1971) konnten in Aorta, Kranzarterien und Hirnarterienwänden von mit Palmöl gefütterten Miniaturschweinen in arteriosklerotischen Plaques reichlich glatte Muskelzellen zeigen.

Das formgebende Prinzip der Umgestaltung der Gefäßwand ist eine Proliferation von glatten Muskelzellen in der Intima, die sich vor allem in den Ursprungsbereichen der Kranzarterien ebenso wie an Abzweigungen und Gabelungen als beet- und leistenförmige Erhebungen abzeichnen. Bemerkenswert ist das Aussprossen glatter Muskelzellen aus dem muskulären Lager der Media, wobei es zu deutlicher Aufspaltung,vielleicht auch zur Neubildung elastischer Lamellen,kommen kann.

In den Coronararterien und den Iliacalarterien beherrschen die glatten Muskelzellen das histologische Bild, d.h. degenerative Alterationen beobachtet man nur andeutungsweise. In der Abdominalaorta hingegen ist das Bild uneinheitlich. Die proliferierten glatten Muskelzellen formieren sich nicht zu typischen Muskelzellen, sondern sie verhalten sich polyvalent (WISSLER 1968; GETZ et al. 1969), d.h. sie sind sowohl an der Kollagenfaserbildung als auch am Lipidstoffwechsel bzw. der Lipophagie beteiligt.

Die zahlreich nachweisbaren Transformationen von modifizierten glatten Muskelzellen in der Intima lassen sich bei allen Frühformen der Arteriosklerose gut nachweisen, insbesondere die Entstehung sogenannter "Langhans-Zellen" und Schaumzellen als Ausdrucksform extremer lipidüberladener glatter Muskelzellen. Gleiche Veränderungen fand DAHME (1969 und 1971) beim Wild- und beim Miniaturschwein. Auch an vier bis fünf Jahre alten Tauben wurden dieselben Gefäßveränderungen gesehen (HANSEN 1977). Die spontanen Läsionen zeigten bei lichtmikroskopischer Betrachtung starke Ansammlungen von glatten Muskelzellen, Bündel von kollagenen Fasern, Herde mit Schaumzellen und freies Cholesterin. Ultrastrukturell konnte man erkennen, daß die in Erscheinung tretenden glatten Muskelzellen sehr große morphologische Unterschiede aufweisen, die bis zur Bildung von Schaumzellen gehen. Die Dilatation von Endothelzellenschlußleisten die hierbei zu beobachten ist, begünstigt zusätzlich den Transport für im Blut mitgeführte Elemente, die sodann im subendothelialen Raum deponiert werden können. HASSLER (1970) hat an Ratten ähnliche Untersuchungsergebnisse zeigen können. Durch Markierung mit H^3 -Thymidin legt er überzeugend dar, daß an der Erkrankung der Gefäßintima in erster Linie aus der Media eingewanderte glatte Muskelzellen beteiligt sind. Nach Doppelligatur der Rattenaorta findet er, daß die Endotheldefekte bereits nach der ersten Woche wieder geschlossen sind. Eine RepARATION, die sich durch Proliferation von Endothelzellen vollzieht. Die neugebildeten Zellen in Intima und Media bestehen zu 65 bis 75 % zum Teil aus stark veränderten glatten Muskelzellen (Schaumzellen). Auch KNIERIEM (1970) konnte bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Intimapolster bei der spontanen Arteriosklerose des Rindes und der experimentellen Atheromatose des Kaninchens uns deutlich machen, daß die Plaques durch proliferierte subendotheliale

und intima-nahe glatte Muskelzellen der Media entstehen, wobei diese bei Hyperlipämie und Hypercholesterinämie zu großen Schaumzellen umgewandelt werden können, die dann den Hauptbestandteil atheromatöser Herde ausmachen.

Überblickt man kritisch die in den letzten Jahren erhobenen Untersuchungsergebnisse, so kann man zusammenfassend feststellen, daß die stoffwechselaktive glatte Muskelzelle der Gefäßwand eine dominierende Rolle sowohl im Initialstadium wie auch bei schweren Formen der Skler-atheromatose inne hat.

2. Stimulation der glatten Muskelzelle

Die glatten Muskelzellen der Media von Mensch und Tier zeigen, wie die Intimazellen, eine physiologische Proliferation, die mit höherem Alter abnimmt (CRANE und DUTTA 1963; LINDNER et al., 1967; SPRARAGEN et al. 1968; STARY et al. 1969; CAVALLERO et al. 1971).

Atherogene Diät führt bei Intima - und Mediamuskelzellen zu einer Erhöhung der proliferativen Aktivität mit Anstieg des Mitose- und H^3 -Index (WEGENER 1972). Lokale und globale hämodynamische Fehlbelastungen sowie alle anderen Noxen provozieren in der Wand der betroffenen Gefäße unspezifische Umbauvorgänge. Ihnen liegt ein typisches, vor allem von Art und Dauer der einwirkenden Noxen (bzw. ihren Summationseffekten), vom Standort (bzw. vom Wandbau) der Gefäße und vom Lebensalter moduliertes Reaktionsmuster der Gefäßwandmuskelzellen zugrunde. SMALL und Mitarbeiter (1975) glauben, daß als Stimulus für die Proliferation der glatten Muskelzellen zirkulierende Lipoproteine niederer Dichte in Frage kämen. Es gelang ihnen mit immunhistochemischen Methoden Lipoproteine in initialen arteriosklerotischen Läsionen nachzuweisen. Auch HÖPKER und Mitarbeiter (1975) messen den Serumlipiden als auslösende Faktoren bei ihren Untersuchungen über Permeabilitätsänderungen in der Gefäßwand eine große Bedeutung zu. Sie diskutieren, daß Plättchenablagerungen mit Endothelveränderungen und einer Steigerung der Permeabilität für die Serumlipide einhergehen. Nach der Einschleusung in die Gefäßwand führen diese zu einer Proliferation glatter Muskelzellen (BERTELSEN 1949; CARO et al. 1970; ROSS 1975). Es handelt sich dabei um Transportvorgänge in der Gefäßwand, die weitgehend die von DOERR (1963) inaugurierte Perfusionstheorie bestätigen. Die Arbeitsgruppe um ROSS (1977) mißt den Thrombozyten für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen eine

wichtige Funktion zu. Läsionen der Endothelbarriere schaffen die Voraussetzung für die Adhäsion, Aggregation und Fusion von Blutplättchen. Dabei wird ein Faktor freigesetzt, der in Verbindung mit Plasmabestandteilen Zugang in die Arterienwand findet und hier eine Proliferation von glatten Muskelzellen bewirkt. Dieser Plättchenfaktor wird von ROSS (1978) als ein Peptid mit relativ niedrigem Molekulargewicht von 13.000 bis 23.000 klassifiziert. Bei einem isoelektrischen Punkt, der zwischen 9 und 10 liegt, soll das Protein relativ hitzestabil sein. ROSS hat beobachtet, daß dieses Peptid, das im gesamten Blutserum vorhanden ist, den mit am wichtigsten Wachstumsfaktor für Zellen in der Gewebekultur darstellt. So darf auch angenommen werden, daß dieser Plättchenfaktor in vivo nach Endotheldefekten, wo Gefäßwandzellen in direkten Kontakt mit Thrombozytenfaktoren kommen, für die Proliferation dieser Zellen verantwortlich ist. Das Zellwachstum in der Kultur zeigt einige Charakteristika. Glatte Muskelzellen wachsen z. B. in Berg- und Talform, wobei die "Berge" aus bis zu 15 Zellagen bestehen, während im "Tal" nur ein bis zwei Schichten ausgebildet werden. Endothelläsionen und Plättchenfunktionen sind, wie ROSS und GLOMSET (1977) in zahlreichen Experimenten sowohl in vitro als auch in vivo überzeugend darlegen konnten, für die Proliferation von glatten Muskelzellen von entscheidender Bedeutung. Sie nehmen für die Atherogenese eine Schlüsselstellung ein. Mit wenigen Ausnahmen, z. B. LDH und Beta-Glukuronidase gehen die Enzymaktivitäten mit höherem Alter zurück. Auch fortschreitende Arteriosklerose bewirkt einen Enzymschwund in der Gefäßwand. Gefäße, die häufig arteriosklerotische Veränderungen zeigen, wie Abdominalaorta und Femoralarterien, haben eine hohe Monophosphoesteraseaktivität und einen niedrigen Gehalt an Enzymen des Krebszyklus. Man findet in verschiedenen Gefäßabschnitten auch unterschiedliche Enzymmuster. Es wird angenommen, daß alle Fermente von

den glatten Muskelzellen der Media produziert werden. Der Abnahme des Enzymgehaltes der Gefäßwand gehen degenerative Prozesse von Muskelzellen voraus (SMALL und SHIPKY 1975; STAUBESAND 1978). Darüber hinaus bedeutet die fortschreitende Dickenzunahme der Intima einen limitierenden Faktor für die Sauerstoffdiffusion zur Media, was zu hypoxischen Schäden führen kann. Mit der Intimaverdickung wird also die Transitstrecke verlängert. Enzymverlust der Media und die Zunahme von extrazellulären Fettablagerungen führen dazu, daß sich gewissermaßen die Gefäßveränderungen der Pathosklerose und der Physiosklerose im Sinne von BÜRGER überschneiden (DOERR 1963; SMALL et al. 1975).

Einen anderen Stimulus stellt der sich während des Lebens erhöhende Blutdruck dar. TEXON (1972) vertritt die Auffassung, daß die starke Proliferation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand eine biologische Antwort auf den Druck, den das strömende Blut vor allem an bestimmten Stellen auf die Intima ausübt, darstellt. Diese Prädiaktionsstellen glaubt er besonders an den Gefäßbögen und an den Abzweigungen von Seitenarterien großer Gefäßstämme wie auch an Gefäßaufzweigungen zu sehen. An Strömungsversuchen konnten TEXON und Mitarbeiter (1965) feststellen, daß immer dort Plaques entstehen, wo das strömende Blut einen besonderen Angriffspunkt innehat. Im Gegensatz zu DOERR (1965), der bei ähnlichen Versuchen primär eine Verstärkung des Perfusionsstromes mit Ablagerungen von Blutbestandteilen im subendothelialen Raum beobachtete, was dann schließlich den Stimulus zur Proliferation glatter Muskelzellen darstellt, nimmt TEXON an, daß es zunächst zu einer Proliferation von Endothelzellen und Fibroblasten der Intima kommt. Erst im späteren Verlauf der Gefäßwandveränderung sollen sich vermehrt Lipide ablagern und glatte Muskelzellen proliferieren.

Schon sehr viel früher wurden in vitro Untersuchungen über das Vorhandensein von stimulierenden Agentien zur Zellproliferation angestellt. SIMMS und STILLMAN machten 1936 den A-Faktor dafür verantwortlich, daß Teile von ausgewachsenen Hühneraorten in der Kultur nach einer Ruhephase von drei bis fünf Tagen zu wachsen beginnen. Bemerkenswert ist, daß ein Zellwachstum auch dann auftritt, wenn exakt die gleichen Bedingungen wie in vivo eingehalten werden. Nach Auswaschen des A-Faktors stellt sich das Wachstum in der Kultur ein; sie vermuten im Körper einen Depressor zum A-Faktor, der dessen Funktion maßgeblich einschränkt. Weiterhin konnten sie zeigen, daß der A-Faktor zu einer Sensibilisierung von Bindegewebszellen gegenüber einem B-Faktor führt, der seinerseits in der Gewebekultur im Zytoplasma von Aortenfibroblasten die Bildung von Fettgranulomen induziert. Das Wachstumsverhalten von menschlichen glatten Muskelzellen in der Kultur ist sehr stark von der Art des Explantates abhängig; glatte Muskelzellen kleinerer Arterien wachsen besser als diejenigen größerer Gefäße. Zellen von Arterien jüngerer Menschen wachsen und teilen sich schneller als solche von Erwachsenen, schließlich wachsen ganze Segmente besser, als einzelne Bruchstücke (POLLAK und ADACHI 1968; HOFMANN persönliche Mitteilung 1979).

KAO et al. (1968) haben in der Zellkultur nachgewiesen, daß Mediamuskelzellen der Aorta vom Affen und Schwein bei Zusatz von Serum mit hohem Cholesteringehalt zum Kulturmedium ein stärkeres Wachstum und einen höheren H^3 -Index aufweisen als entsprechende Kontrollen. Das gleiche Phänomen bestätigten auch FLORENTIN und Mitarbeiter (1968) für die Intimazellen. An der erhöhten Proliferation nehmen vor allem die Mediamuskelzellen

in nächster Umgebung der Plaques teil, besonders diejenigen an der Lamina elastica interna und der inneren Grenzlamelle. Mitosefiguren und einen erhöhten H^3 -Index findet man auch in den Zellen der Media unter einer Plaque. Insgesamt betrachtet ist die Proliferation der Mediamuskelzellen mit der der Intimazellen deutlich korreliert, wenn auch die Indices in der Media geringer sind als in der Intima (WEGENER 1972).

3. Umwandlung der glatten Muskelzelle

Arteriosklerotische Gefäßveränderungen gehen nach Meinung BENDITT's (1977) immer von einer mutierten Zelle aus, d.h. es entstehen Plaques monoklonaler Herkunft. Allerdings bezieht sich diese Aussage nur auf einzelne Plaques und nicht auf das gesamte Gefäßsystem. Deswegen wird auch von dieser Arbeitsgruppe postuliert, daß es sich bei der Arteriosklerose um einen gutartigen Tumor handeln könne. Anstoß zur Mutation einzelner Zellen, die dann zu wuchern beginnen, könnte in biologischen (Toxine, Viren), chemischen (Rauchen, Trinken) wie auch in physikalischen Reizen (Bluthochdruck) liegen. Nehmen im Laufe des Lebens die Reizeinwirkungen zu, erscheint es naheliegend, daß im Alter die Mutationsrate ansteigt.

In fortgeschrittenen atheromatösen Intimapolstern sind die beteiligten Zellen durch Fetteinschlüsse und Strukturänderung so stark alteriert, daß sie schwerlich als glatte Muskelzellen angesprochen werden können (KNIERIEM, KAO und WISSLER 1966). Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz gelang jedoch der Nachweis, daß die Zellen, die innerhalb der arteriosklerotischen Polster zu besonderen Stoffwechselleistungen befähigt sind, sich tatsächlich aus glatten Muskelzellen zusammensetzen. Ihrer Herkunft nach sind sie subendothelialen und medialen Ursprungs (KNIERIEM 1970; HOFMANN 1974 und 1976). So ist es auch zu verstehen, daß es für Wissenschaftler wie ISREAL (1881), die sich schon sehr früh mit den Gefäßwandveränderungen bei O_2 -Mangel beschäftigen, nicht möglich war, den großen Teil der Zellen im veränderten Gebiet anzusprechen. Die Bedeutung des experimentellen O_2 - Mangels für die Modifizierung bis hin zum Untergang von glatten Muskelzellen ist von MEESSEN (1939) erkannt, von LOPES DE FARIA (1955 und 1958) nachgearbeitet und durch pathologisch-anatomische Beobachtungen von DOERR

(1959, 1961, 1963, 1964 und 1978) am Menschen immer wieder belegt worden.

ROBERTSON (1967 und 1968) konnte zeigen, daß bei einer Sauerstoffkonzentration von unter 8 % es zu einem deutlichen Anstieg der Lipoproteinaufnahme durch glatte Muskelzellen kommt. Bei einer O_2 -Konzentration von unter 5 % tritt eine starke Einlagerung von Cholesterin und eine Hemmung der Protein-Phospholipid-Synthese auf. Die Cholesterineinlagerung wandelt die glatten Muskelzellen in Schaumzellen um (PARKER und ODLAND 1966; TAKEBAYASHI 1972).

Nach Untersuchungen an hypercholesterinämischen Kaninchen legten MASSMANN und Mitarbeiter (1972) übereinstimmend mit COOKSON (1971) dar, daß Schaumzellen nicht zur Synthese von Grundsubstanz befähigt zu sein scheinen, da in schaumzellreichen Plaques der Aorta eine Faserbildung ausbleibt. In den Coronararterien führte dagegen die Aktivierung und Proliferation von glatten Muskelzellen zu Veränderungen mit hohem Gehalt an Grundsubstanz sowie kollagenen und elastischen Fasern. Die modifizierte glatte Muskelzelle ist für die Grundsubstanz-Synthese verantwortlich, wie aus elektronenoptischen und audiographischen Untersuchungen (JURUKOVA und ROHR 1968) sowie aus Kulturanzüchtungen von Mediaexplantaten hervorgeht (JARMOLYCH 1968). Auch bei Truthähnen konnten ähnliche Ergebnisse gefunden werden (MANNING et al. 1971). Auffallend ist, daß zwar die Intima proliferiert und auch Lipideinlagerungen aufweist, daß aber die eigentlichen raumfordernden Prozesse von der Media ausgehen. Hier findet man besonders bei wildlebenden Tieren starke Fetteinlagerungen sowie reichlich proliferierte glatte Muskelzellen. Diese Muskelzellen sind als besonders stoffwechselaktiv zu bezeichnen (SEIFERT 1962).

KOKUBU und POLLAK setzten sich schon 1961 in der Gewebekultur mit Aortenexplantaten von normalen und hypercholesterinämischen Kaninchen auseinander. Das Zellwachstum setzt bei veränderter Intima früher ein als das bei intakter Aorta. Aus arteriosklerotisch verändertem Gewebe erfolgt ein stärkeres Wachstum als aus normaler Aorta. Auch die Wachstumsgeschwindigkeit geht mit der Schwere der Arteriosklerose parallel.

Weitere Besonderheiten von modifizierten glatten Muskelzellen in arteriosklerotischen Läsionen der Gefäßwand bei unter normaler Haltung und Fütterung aufwachsenden White Carneau - und Brieftauben konnten SANTERRE und Mitarbeiter (1972) nachweisen. Sie fanden in Gefäßläsionen bei vier bis sechs Monate alten Tieren "fibröse Kappen", die vornehmlich aus modifizierten glatten Muskelzellen zusammengesetzt waren. Unter diesen "fibrösen Kappen" liegen sehr häufig Ansammlungen von fettigem Detritus und Cholesterinablagerungen. Später können die Veränderungen so stark werden, daß es zu einer weitgehenden Einengung des Gefäßlumens kommt. Auffallend ist das Fehlen von Thromben, Lymphozyten und Makrophagen. Die "fibrösen Kappen" der erkrankten Gebiete enthalten außer langen, spindelförmigen, modifizierten glatten Muskelzellen auch Schaumzellen und kollagene Fasern. Der Bezirk unter einer "fibrösen Kappe" besteht fast nur aus modifizierten glatten Muskelzellen mit einigen Myofilamenten und "fusiformen denso bodies". Diese sind von einer Basalmembran umgeben; entlang der Zellmembran beobachtet man typisch angeordnete Pinocytosevesikel. Die Mitochondrien sind stark vermehrt. Daneben sieht man eine Anreicherung des endoplasmatischen Retikulum und viele Polysomen und freie Ribosomen. Auch das rauhe endoplasmatische Retikulum scheint vermehrt zu sein, was an der erhöhten Fähigkeit zur Bildung von kollagenen und elastischen Fasern sowie

anderen Grundsubstanzen zum Ausdruck kommt (TAKEBAYASHI 1972). Die glatten Muskelzellen in tieferen Schichten sind in ähnlicher Weise modifiziert, und es ist auffällig, daß sie in der Regel einen stark ausgebildeten Golgi-Apparat aufweisen (SANTERRE 1972; GUSKI und WEISS 1972; STAUBESAND 1978).

Die Enzymaktivitäten der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand werden mit Ausnahme der sauren Phosphatase, deren Aktivität völlig schwindet durch extrazelluläre Verfettung, nicht beeinflusst (BRÜNDEL 1972). DOERR hingegen (1963) macht geltend, daß, wenn die muskuläre Media durch den fettführenden Strom der Perfusion erreicht ist, die glattmuskulären Zellen ihr Enzymmuster ändern und den cytochemischen Charakter von Histiozyten annehmen. Heute steht fest, daß die glatten Muskelzellen bei Gefäßwandveränderungen sowohl funktionell als auch morphologisch eine starke Umwandlung erfahren und dabei auch der Enzymgehalt sich verändern kann. Wesentlichste funktionelle Eigenschaften dieser Zellen sind ihre gesteigerten Synthese- und Abbauleistungen, als deren ultrastrukturelles Substrat die Zunahme von Zellorganellen wie rauhem und glattem endoplasmatischem Retikulum, Golgi-Membranen, Mitochondrien und Lysosomen bei gleichzeitiger Reduktion des kontraktilen Filamentmaterials beobachtet werden kann. Neben der Umwandlung von k- zu m-Myozyten findet man in hämodynamisch fehlbelasteten Gefäßwänden bei bestimmten Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus) nach Einwirkung ionisierender Strahlen, aber auch im Fortgang der Alterung eine deutliche Zunahme von Matrixvesikeln. Es handelt sich um membranbegrenzte, heteromorphe Körperchen mit einem Durchmesser zwischen 0,1 und 0,4 μ (STAUBESAND 1977). Die Matrixvesikel stammen aus m-Myozyten, wobei man heute drei Formen ihrer Freisetzung diskutiert:

1. durch Zerfall der ganzen Zelle,
2. durch Abschnürung von Zellkompartimenten und Zellzerfall,
3. durch Ausschleusung aus der Zelle.

Nach Untersuchungsergebnissen von HANSEN (1977) scheint die Schaumzelle das Extremstadium einer modifizierten glatten Muskelzelle darzustellen.

Neuerdings werden den Lysosomen in den glatten Muskelzellen größere Bedeutung geschenkt. In den Schaumzellen sind die Lysosomen sowohl in Größe als auch in Zahl vermehrt (STAUBESAND 1978). Darüber hinaus geht der Wandel von normalen glatten Muskelzellen zu Schaumzellen mit markanten physikalischen und chemischen Umwandlungen in den Lysosomen einher. DE DUVE (1976) stellt als Modell für kombinierte elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen die Umwandlung von glatten Muskelzellen in Schaumzellen bei experimenteller Cholesterinfütterung vor. Lipoproteine gelangen aus dem Blutplasma durch Pinozytose in Lysosomen von glatten Muskelzellen. Da diese eine geringe Aktivität von Cholin-Esterase aufweisen, sammelt sich Cholesterin in den Lysosomen der Muskelzellen an.

4. Reversibilität der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen

Bereits 1903 hat sich JOSUE mit der Reparation einmal bestehender Gefäßwunderkrankungen beschäftigt. In seinen Versuchen hat er durch Adrenalininjektionen Nekrosen der glatten Muskulatur der Kaninchenaorta erzeugt. Dies führte dazu, daß man sich noch heute eines Katecholamineffektes bedient, wenn man bestimmte Prämissen für das Angehen einer Arteriosklerose im Tierexperiment schaffen will. Dieses nekrotische Gewebematerial wird später im Heilungsprozeß entfernt. Es tritt eine bindegewebige Substitution der elastisch-muskulären Trümmerfelder ein. Nicht selten wird die Gefäßwand aneurysmatisch umstrukturiert oder aber es kommt zu exzessiven Gefäßwandverkalkungen. Am Anfang eines jeden arteriosklerotischen Gefäßwandprozesses steht die lokale Läsion des Endothels. Plasmaproteine perfundieren und dringen in die glatten Muskelzellen der Media ein. Reaktiv wandern einige Zellen in die Intima aus und proliferieren dort (HEPTINSTALL 1976). Nur dann, wenn das Endothel repariert und damit undurchlässig wird, kommt dieser Prozeß zum Stillstand. Bleibt aber die Endothelläsion bestehen, so geht die Zellmigration und Zellproliferation ständig weiter. Fällt dann schließlich Cholesterin aus löslichen Lipoproteinkomplexen aus, entsteht in der Gefäßwand eine kritische Phase. Sobald sich mehr Cholesterin ablagert als eliminiert werden kann, gilt der lokale arteriosklerotische Prozeß als irreversibel. Es sind dies im wesentlichen die Vorstellungen von HEPTINSTALL und ROSS, die man als "injury-repair-hypothesis" bezeichnet hat. Mit zunehmender Ausdehnung der von den modifizierten glatten Muskelzellen produzierten bindegewebigen Elementen können umfangreiche Kollagenpolster entstehen. Darüber hinaus mehren sich degenerative Veränderungen an den glatten Muskelzellen, die nach Meinung

WISSLIERS (1968) als irreversibel anzusehen sind. Diese Gewebszubildungen und -umbildungen, die meist zu einer irreversiblen Schädigung der Gefäßwand führen, treten vorwiegend bei einwirkenden Faktoren wie Streß, Bluthochdruck, hohen Blutfettwerten, Rauchen und Diabetes mellitus auf, und zwar dann, wenn sie über längere Zeit den Organismus belasten. Gleichermäßen werden auch genetische Voraussetzungen diskutiert (ROSS und GLOMSET 1976).

ROSS (1976) hat seine Aussagen durch Untersuchungen an Affen belegt. Bei normocholesterinämischen Affen findet eine relativ rasche Endothelregeneration statt (Wiederaufbau der Barriere), was zu einem Stillstand und teilweisen Rückgang der Wandläsionen führt. Bei hypercholesterinämischen Affen hingegen fehlt in aller Regel die Endotheltapete über den arteriosklerotischen Beeten. Ein Beweis dafür, daß eine chronische Hypercholesterinämie die Regression der Gefäßwandläsionen verhindert. Ähnlich wie bei Hypercholesterinämie reagieren die Zellen bei chronischer Homocystinämie. So konnte ROSS (1976) nachweisen, daß bei Pavianen mit dieser Stoffwechselstörung 7 bis 9 % der Endothelzellen von Aorta und Arteria iliaca communis fehlen.

Besondere Beachtung verdient eine experimentelle Arbeit von ALEXANDER (1975), der bei Rhesus-Affen einen Rückgang der Atheromatose der Coronararterien nachgewiesen hat. Nach einer fett- und cholesterinreichen Ernährung von Affen entstand nach 17 Monaten eine signifikante Atheromatose der Coronararterien. Wurden sodann die Tiere über 40 Monate lang fettarm und cholesterinfrei ernährt, bildeten sich die atheromatösen Läsionen weitgehend zurück. ALEXANDER konnte lediglich eine geringfügige Fibrose sowie wenig anfärbbares Fett in der Gefäßwand nachweisen. Die

durchschnittliche Querschnittsfläche des Gefäßlumens war bei den fettfrei gefütterten Tieren um 80 % größer als in der fett- und cholesterinernährten Gruppe. Über ähnliche Ergebnisse konnte auch WISSLER (1978) berichten.

Beim Menschen konnten bisher trotz diätetischer und pharmakologischer Maßnahmen eine Rückbildung arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen nicht überzeugend nachgewiesen werden. Möglicherweise könnten arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen nach Abstellen der einwirkenden Noxen zum Stillstand kommen (SCHETTLER 1978). Eine restitutio ad integrum einer fortgeschrittenen arteriosklerotischen Gefäßwandveränderung bleibt in jedem Falle mehr als fraglich.

GUSKI und WEISS (1972) haben nach sechsmonatiger Cholesterinfütterung eine Atheromatose der Kaninchen-aorten erzeugt. Nach drei-, sechs- und zwölfmonatiger Cholesterinfütterungspause konnten sie folgende licht- und elektronenmikroskopische Befunde erheben: Die wesentliche Veränderung nach Normalisierung des Serumcholesterinspiegels besteht in einer fortschreitenden fibrösen Transformation der lipidreichen Schaumzellbeete durch Bildung kollagener und elastischer Fasern. In den Beeten werden neben unveränderten, vor allem modifizierte glatte Muskelzellen (bis zur myogenen Schaumzelle) und uncharakteristische Schaumzellen gefunden. Die ausgeprägte Neubildung intrazellulärer Substanzen werten sie als Syntheseleistung sogenannter aktiver glatter Muskelzellen. Daneben kommen auch degenerative Zellveränderungen vor. Eine Tendenz zur spontanen Rückbildung der Atheromatose sehen sie ebenso wenig wie eine Progredienz der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen.

Neuerdings haben DAY, HORSCH und Mitarbeiter (1979, persönliche Mitteilung HOFMANN) an Arterienexplantaten vom Mensch und Kaninchen in der Gewebekultur zeigen können, daß bis zu 14 Tagen eine lineare Glukoseaufnahme und Laktatbildung möglich sind. Ein Pasteur-Effekt im engeren Sinne (JANSSEN und HORSCH 1978) ist nicht nachweisbar, jedoch ist die Laktatbildung unter Sauerstoffzufuhr eingeschränkt. Sowohl bei normalem Arterien­gewebe wie auch bei fortgeschrittenen Läsionen sind die Glukoseaufnahme und die Laktatbildung weit geringer als bei atherosklerotischen Früh­läsionen.

Weiter konnte gezeigt werden, daß der Einbau von Fettsäuren in Phospholipide der Arterienwand weit höher ist als in Triglyzeride oder in Cholesterinester. Die Cholesterinveresterung mit Ölsäure ist höher als mit Linolsäure (RÖMMELE et al. 1977). Die Aktivität der markierten Lipide nimmt im Verlauf der Gewebekultur ab und diese werden in das Medium abgegeben. Auch kann man beobachten, daß die Cholesterinester mobilisiert werden. Diese Befunde stehen im Einklang mit den Ergebnissen, die der Arbeitskreis um HUDSON (1977) im Tierexperiment zeigen konnte.

D) Diskussion

Bei unseren Untersuchungen von Mediaexplantaten des Menschen und Kaninchens konnten wir zeigen, daß auch bei Explantaten aus gesunden Gefäßprovinzen ein relativ frühes Auswachsen zu beobachten ist. Das Wachstum der schlanken, langausgedehnten, teilweise fusiformen glatten Muskelzellen ist jedoch im Vergleich zu Fibroblasten sehr viel langsamer, wobei wir erst in der dritten Woche des Zellwachstums eine Syntheseleistung beobachten können. Bemerkenswert ist, daß die glatten Muskelzellen von drei bis vier Wochen alten Kaninchen, die aus gesunder Gefäßwand entnommen werden, schon zwischen dem 4. bis 6. Tag auswachsen, während die von einem 91jährigen Manne - aus einem arteriosklerotisch veränderten Gebiet stammenden - erst nach sechs, sieben und zehn Tagen eine Proliferation zeigen. Das weitere Wachstum ebenso wie die Strukturparameter der glatten Muskelzellen verhalten sich sehr ähnlich, wenn auch auffällt, daß die Syntheseleistung der Kaninchenzelle um etwa 30 % gegenüber den vom Menschen stammenden Zellen erhöht ist. Bei allen Versuchsansätzen kann man das von ROSS (1971) bereits beschriebene und für die glatten Muskelzellen charakteristische Schichtwachstum sehen, wobei es auch zum "Crossing-Phänomen" kommt.

Die aus den Versuchsansätzen 2, 3, 5 und 9 der Kaninchenaorta und 1 und 3 der Femoralarterie des Menschen geernteten Zellen dienten als Grundlage für die Isotopenversuche (HORSCH und DAY, persönliche Mitteilung HOFMANN 1979), wobei der Schwerpunkt dieser Arbeit auf Stoffwechselleistungen der glatten Muskelzelle sowohl in intakten als auch in arteriosklerotischen Gefäßwandprovinzen lag.

Da die Frühdifferenzierung solcher glatten Muskelzellen von Fibroblasten aufgrund morphologischer Kriterien nicht oder nur bedingt möglich ist, ist es heute dienlich, immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen anzuwenden. Hierbei fanden wir, daß nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei Zimmertemperatur nach dem 10. und 15. Tag in Kultur mit Antikörpern gegen Aktomyosin von glatten Muskelzellen Mikrofilamente in glatten Muskelzellen dargestellt werden. HOFMANN und GÖGER (1976) konnten zeigen, daß hingegen bei Fibroblasten bei gleicher Inkubationszeit nur eine starke Kernfluoreszenz im Zytoplasma eine Primärfluoreszenz, aber keine Mikrofibrillen zu sehen sind.

Es gilt heute als unbestritten, daß es sich bei den arteriosklerotischen Läsionen um fokale, hauptsächlich in der Intima der Arterienwand lokalisierte Gewebsalterationen handelt, die durch drei grundlegende Phänomene gekennzeichnet sind:

1. Proliferation von glatten Muskelzellen innerhalb der Intima der betroffenen Region.
2. Ausgeprägte Zunahme der Produktion von kollagenen und elastischen Fasern und Proteoglykanen.
3. Starke Vermehrung sowohl intra- als auch extrazellulärer Lipiddepots.

Bis in die heutige Zeit ungeklärt, und daher immer wieder diskutiert, ist der zeitliche Ablauf und die Reihenfolge der pathomorphologischen Gefäßwandveränderungen (Raumgestalt und Zeitgestalt im Sinne von DOERR).

Auch die quantitative Beteiligung verschiedener Zellarten und Gewebe im Rahmen der Atherogenese scheint noch nicht endgültig abgeklärt zu sein. Erschwert werden solche Aussagen dadurch, daß "noch physiologische" und

"schon pathologische" Umbauvorgänge nicht immer streng voneinander getrennt werden können, und daß es in der Regel um polyätiologische Ursachenkomplexe handelt. Es gibt also Übergänge von der "Physiosklerose" zur "Pathosklerose".

Schon im 19. Jahrhundert vertrat VIRCHOW die Auffassung, daß der Atheromentstehung eine Verletzung mit nachfolgender Lipidimbibition und entzündlicher Wandreaktion vorausgeht (ROSS 1978), während ROKITANSKY die Auffassung vertrat, die Einlagerung geformter Elemente des Blutes in die Arterienwand führe zu Atheromen, die Arteriosklerose sei die Folge einer "Proteinkörperinkrustation". Erst mit Hilfe des Elektronenmikroskopes und der Immunfluoreszenz konnten in den letzten beiden Jahrzehnten exakte Zelldifferenzierungen vorgenommen und das beteiligte Gewebe näher angesprochen werden. BUCK (1958) hat bei ultrastrukturellen Untersuchungen als Erster gesehen, daß in der Kaninchenaorta vornehmlich glatte Muskelzellen an der Entstehung arteriosklerotischer Polster der Intima beteiligt sind. Seine Befunde wurden in den folgenden Jahren bei arteriosklerotischen Gefäßveränderungen von Kaninchen, Ratten, Vögeln, Affen und des Menschen bestätigt (ROBERTS und STRAUS 1965; CHIDONI und O'NEAL 1967; MEYER 1968; HESS und STÄUBLI 1969; CONSTANTINIDES 1965).

Seit den lupenpräparatorischen Bemühungen von ROKITANSKY (1852) und LANGHANS (1866) kennen wir stoffwechselaktive Elemente, die sogenannten Langhans-Zellen von sternförmigem und verzweigtem Bau. Heute wissen wir, daß es sich hierbei ebenfalls um glatte Muskelzellen handelt (DOERR 1963, HOFMANN 1978 persönliche Mitteilung), und daß sie im Gefäßwandstoffwechsel wichtige Funktionen ausüben (WEGENER 1967 und 1969).

KNIERIEM, KAO und WISSLER (1968) haben mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz den Nachweis geführt, daß die Zellen, die innerhalb der arteriosklerotischen Polster zu besonderen Stoffwechselleistungen befähigt sind, tatsächlich glatte Muskelzellen sind. Im Gegensatz zu der früher vorherrschenden Meinung, wonach es sich hierbei nur um glatte Muskelzellen der Intima handeln soll, konnten sie eindeutig zeigen, daß die Muskelzellen ihrer Herkunft nach subendotheliale und mediale glatte Muskelzellen sind, die in das Intimapolster hinein proliferieren und den arteriosklerotischen Herd aufbauen. Dieser Ansicht der Migration glatter Muskelzellen von der Media in die Intima schließen sich zahlreiche Untersucher, so auch HEPTINSTALL (1976) und ROSS (1976) an. Sie alle sind der Meinung, daß die Blutplättchenfaktoren mit Lipoproteinen sich an den Endothelläsionen konzentrieren und dadurch die Migration von glatten Muskelzellen der Media durch die Fenestrae der elastischen Lamellen zur Intima auslösen, gleichzeitig aber auch die Proliferation von emigrierten und präexistenten glatten Muskelzellen fördern. Ein typisches Beispiel rein zelliger Proliferate in den Gefäßwänden der Coronararterien junger Männer, die meist polytop lokalisiert und von nummulärer Gestalt sind, zeigt uns die "maligne" Form der Arteriosklerose, die sogenannte juvenile Coronarsklerose im Sinne von DOERR (1970, 1975, 1978).

HÖPKER und Mitarbeiter (1975) nehmen zum Problem der Wachstumsvorgänge Stellung und sind der Ansicht, daß, wenn sich die glatten Muskelzellen der arteriosklerotischen Veränderungen rein von der Intima herleiten, die atheromatösen Plaques als echte Proliferate anzusehen sind.

Andere Wissenschaftler glauben zeigen zu können, daß es sich bei den Schaumzellen der Gefäßwand nicht um modifizierte und degenerierte glatte Muskelzellen handelt, sondern daß diese vornehmlich aus Monozyten des Blutes entstanden sind (FLODH und MAGNUSSON 1973). Sie fanden bei starker Cholesterinfütterung bei Ratten einen Anstieg der Monozyten im Blut von normalerweise 1 % auf bis zu 5 %. Diese Makrophagen sind befähigt, Cholesterin, Neutralfette, Phospholipide und Cerebroside aufzunehmen (NEWBERNE et al. 1961; BEAVER et al. 1963; YANG et al. 1966). Da der Anstieg der Blutmonozyten nach Fütterungsdiät der Bildung von Schaumzellen proportional verlief, nahmen FLODH und MAGNUSSON (1973) an, daß die Monozyten zu Lipophagen werden und schließlich sich als Schaumzellen im Gewebe ablagern können.

Auch DUFF und Mitarbeiter (1957) fanden in der Intima arteriosklerotische Plaques, Monozyten, Fibrozyten und Histiozyten. Die Arbeitsgruppe um LEE (1970) teilte nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen die Zellen im arteriosklerotischen Plaque in drei Gruppen auf. Man beobachtete in der Gefäßwand zu 30 % glatte Muskelzellen, zu 40 % Monozyten und zu 30 % nicht sicher zu definierende Zellen. Mit Hilfe der direkten Immunfluoreszenz ist es nunmehr möglich, glatte Gefäßmuskelzellen exakt zu definieren (KNIERIEM, KAO und WISSLER 1968; HOFMANN et al. 1974, 1976 und 1978).

So gilt es heute als gesichert, daß die Fibroblasten nicht die Rolle in der Atherogenese spielen, die ihnen lange Zeit zugeordnet wurde. Vielmehr sind es modifizierte glatte Muskelzellen mit hoher Stoffwechselaktivität (STAUBESAND 1978). Zwar können Schaumzellen von Monozyten abstammen, der überwiegende Teil geht aber aus überladenen, degenerierten glatten Muskelzellen hervor.

Ob die einzelnen Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, Rauchen, Diabetes mellitus, Streß und genetische Faktoren auf zellulärer, auf chromosomaler oder molekularer Ebene angreifen, ist noch nicht zu beantworten. Endothelläsionen mit nachfolgender Perfusionsstörung dürfen sicher als initiiierende Prämissen für die Proliferation glatter Muskelzellen angesehen werden.

BENDITT (1977) stellt uns bei den arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen eine modifizierte (mutierte) Muskelzelle vor und vergleicht die Wachstumsvorgänge mit denen in einem Neoblastom. Seiner Meinung nach können Virusinfektionen und auch chemische Agentien die Proliferation glatter Muskelzellen bewirken, was mit ein Baustein für die Theorie des monoklonalen Zellwachstums sein könnte (BENDITT und BENDITT 1973). Ob allerdings die interessante These, daß die arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen mit einem gutartigen Tumorwachstum vergleichbar seien, haltbar sein wird, scheint mehr als fraglich, zumal bei der Arteriosklerose ein ungezügelltes Zellwachstum nicht nachweisbar ist. Eine weitere recht bemerkenswerte Theorie wurde 1973 von MARTIN und SPRAGUE bezüglich des Zellwachstums aufgestellt. Sie basiert auf Untersuchungen von HAYFLICK, der an Hautfibroblasten in der Zellkultur festgestellt hat, daß die Häufigkeit der Zellvermehrung vom Alter des Spenders abhängig ist. MARTIN und SPRAGUE nehmen an, daß ein feedback-System im Alter nicht mehr ausgewogen und nur noch teilweise als Rückkoppelung auf die Zellen wirksam ist. Ihrer Auffassung nach sollen sich in der Media unter den glatten Muskelzellen sogenannte Stammzellen befinden. Bei Vermehrung dieser Stammzellen werden Stoffe frei (Chalone), die eine weitere Zellvermehrung verhindern. Geht man davon aus, daß jede Stammzelle eine Proliferation an-

strebt und der bereitstehende Inhibitor im Alter quantitativ zurückgeht oder überhaupt nicht mehr produziert wird, könnte das ein Startschuß für ein vermehrtes Zellwachstum sein.

Zum Schluß darf zusammenfassend gesagt werden:

Die Arteriosklerose ist - in ihrer Gesamtheit gesehen - mehr als nur ein lokales Zellphänomen, sie ist determiniert als ein Zusammenspiel von einem "Schränkenfaktor" von einem "Wandfaktor" und einem "Allgemein-Faktor".

E) Zusammenfassung

Die Gefäßwandmuskelzelle hat multipotentielle mesenchymale Eigenschaften und ist für die Bildung von Grundsubstanz, Kollagen und elastischem Material verantwortlich. Unter den glatten Muskelzellen des Organismus nimmt sie eine Sonderstellung ein, wie sie an keinem anderen Organ außer in der Gefäßwand zu beobachten ist. Sie ist vornehmlich in der Media lokalisiert, kommt jedoch auch im gesunden Gefäß in der Intima vor. Hier ist sie seit langem als sogenannte Langhans-Zelle bekannt. Neben reichlich Myofilamenten (Gefäßtonus) enthält sie gut ausgebildete Zellorganellen wie endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien und Golgiapparat, was auf eine große Stoffwechselaktivität hindeutet. Ihre Fähigkeit, den Gefäßwand-Grundumsatz zu erhöhen, kommt bei arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen deutlich zum Ausdruck. Man nimmt heute an, daß Risikofaktoren wie Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte, Rauchen, Diabetes mellitus, Streß und vielleicht auch Virusinfektionen zunächst Endothelläsionen in der Gefäßwand provozieren, dann auch die hochdifferenzierten glatten Muskelzellen der Media modifizieren und sie zur Migration und Proliferation anregen. Die Folge ist eine vermehrte Bildung von Grundsubstanz, von Kollagen und elastischem Material.

Durch den Umwandlungsprozeß vom k- in den m-Myocyten, der strukturell so gravierend sein kann, daß man glatte Muskelzellen bei lichtmikroskopischer Betrachtung nicht mehr mit Sicherheit ansprechen kann, war es vor der Zeit des Einsatzes des Elektronenmikroskopes und der Immunhistochemie nur sehr schwer möglich, die Vorgänge in der arteriosklerotischen Gefäßwand zu rekonstruieren. Dies mag ein Grund dafür sein, daß man lange Zeit aus dem

Blut stammende Zellen und Fibroblasten der Gefäßwand als wesentlichste Zellformen bei der Arteriosklerose ansah.

Es gilt heute als gesichert, daß die in vielen Variationen vorkommende glatte Muskelzelle einen hohen Stellenwert in der Atherogenese einnimmt. Die modifizierte glatte Muskelzelle, die ihre Myofilamente verlieren kann, verhält sich strukturell recht polymorph; sie kann sich wie eine banale glatte Muskelzelle oder aber als völlig degenerierte Schaumzelle darstellen. Bei einer exzessiven Lipideinlagerung kann es schließlich zu Zelluntergängen und zur Kalkeinlagerung in der Gefäßwand kommen, was zu einem irreversiblen Gefäßwandumbau führt.

Trotz verschiedener ätiologischer Faktoren kann eine formal einheitliche Pathohistogenese der arteriosklerotischen Herde angenommen werden, bei der die Proliferation der subendothelialen und der medialen glatten Muskelzellen der Arterienwand mit ihren multipotentiellen mesenchymalen Eigenschaften im Mittelpunkt steht. Wobei betont werden muß, daß die Arteriosklerose in ihrer Gesamtheit gesehen mehr ist als nur ein lokales Zellphänomen. Sie ist determiniert als ein Zusammenspiel von einem "Schränkenfaktor", von einem "Wandfaktor" und einem "Allgemeinfaktor".

Summary

The smooth muscle cell of the vessel wall has got multi-potential mesenchymal properties and is capable of synthesizing ground substance collagen and elastin. Among the smooth muscle cells of the whole body the vascular smooth muscle cells have a special position. They are mainly localized in the svascular media, but they may be found also in the intima, even in normal blood vessels.

Those of the intima are known as Langhans-cells. They contain besides myofilaments well developed organelles which indicate a high metabolic activity. The capability of smooth muscle cells to enhance the vascular turnover considerably may be observed in arteriosclerotic lesions. The current opinion is that high blood pressure, elevated serum-lipid levels, smoking, diabetes, stress and, perhaps, viral infections induce endothelial lesions of the vessel wall and stimulate the highly differentiated smooth muscle cell to migrate and to proliferate. The consequence is an enhanced synthesis of ground substance, collagen and elastin.

The transformation of k-myocytes to m-myocytes may be morphologically so aggravating that the m-myocyte cannot be recognised as a myocyte on light microscopy.

It is very difficult to interpret changes of the arteriosclerotic vessel wall without using electron microscopy and immunohistochemistry. This could be the reason why blood cells and fibroblasts of the vascular wall were considered the main type of cells in arteriosclerosis for a long time.

Now it is evident that the smooth muscle cells of different types have a crucial position in atherogenesis.

The modified smooth muscle cell which may be found without myofilaments is a polymorphic cell. Sometimes it may have the appearance of a completely degenerated foam-cell.

If lipid-infiltration into the vascular wall is excessive cells may degenerate and calcium salts may be incorporated which constitutes an irreversible vascular lesion.

Despite different aetiological factors one can assume an uniform pathohistogenesis of arteriosclerotic lesions.

The proliferation of the subendothelial and medial smooth muscle cells is considered as a crucial event in this process. It is emphasized that arteriosclerosis is more than only a local cellular phenomenon; it may be expounded as a combination of a "barrier-factor", a "wall-factor" and a "general factor".

F) Literaturverzeichnis

- Albers, J. J. and
E. L. Biermann: The influence of lipoprotein composition on binding, uptake and degradation of different lipoprotein fractions by cultured human arterial smooth muscle cells.
Artery 2, 337-348 (1976).
- Alexander, J. K.: Wechselwirkungen der koronaren Risikofaktoren Hyperlipidämie, Hypertonie und Fettsucht.
Triangel 14, 1-8 (1975).
- Anitschkow, N.: Über die Veränderungen der Kaninchen-aorta bei experimenteller Cholesterinsteatose.
Beitr. path. Anat. 56, 379 (1913).
- Anitschkow, N. und
S. Chalатов: Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse.
Zbl. Path. 24, 1-7 (1913).
- D'Antona, S.: Contributi allo studio della parete arteriosa in condizioni normali e patologiche.
Arch. Sci. med. 37, 169, 199, 495 (1913).
- Armstrong, M. L. and
E. D. Warner: Morphology and distribution of diet-induced atherosclerosis in rhesus monkeys.
Arch. Path. 92, 395-398 (1971).

- Ashford, T. P.,
S. H. Rutenberg and
J. Fine: Correlation of fine structure and functional status of reticulo-endothelium cells in spleen. Surg. Forum. 16, 46-47 (1965).
- Backwinkel, K.-P.,
H. Themann,
G. Schmitt und
W. H. Hauss: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten glatter Muskelzellen in der Arterienwand unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 359, 171-184 (1973).
- Banga, I.,
J. Baló and
D. Szabo: Metacollagen as the apparent elastin. J. Geront. 11, 242 (1956).
- Bardeleben, K.: Über Venenelastizität. Jena. Z. Med. Naturw. 12, 21 (1978).
- Baumgartner, H. R.: Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben durch gezielte Überdehnung der Gefäßwand. Inaug.-Diss. Basel 1963
- Baumgartner, H. R.: Zur Pathogenese der Atherosclerose. Schweiz. med. Wschr. 107, 717-722, (1977).
- Baumgartner, H. R. and
A. Studer: Smooth muscle cell proliferation and migration after removal arterial endothelium in rabbits. In: Atherosclerosis, it is reversible ? (Schettler, G., E. Stange, W. R. Wissler, eds.) p 12, Springer, B - HD - NY, 1978.

- Bayliss, W. M.: On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure.
J. Physiol. 28, 220-231 (1902).
- Beaver, D. L.,
L. L. Ashburn and
E. G. McDaniel: Lipid deposits in the lungs of germ-free animals.
Arch. Path. (Chicago) 76, 565-570 (1963).
- Benditt, E. P.: Atherosklerose als ein Klon mutierter Zellen.
Selecta 28, 2712-2718 (1976).
- Benditt, E. P.: The origin of atherosclerosis.
Scient. Amer. 2, 74-85 (1977).
- Benditt, E. P. and
J. M. Benditt: Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques.
Proc. nat. Acad. Scie. (Wash.) 70, 1753-1761 (1973).
- Benninghoff, A.: Die Arterien.
In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von v. Möllendorff, Bd. VI, 1, p 49, Springer: Berlin 1930.
- Bergmann, J. F.: Histochemie und Enzymhistochemie der Media- und Adventitiaverfettung bei der Arteriosklerose der Coronararterien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 78. Tgg., 1237-1241 (1972).

- Bertelsen, W. 1949: Zitiert nach: Höpker, W.-W.,
W. H. fmann, J. Weiß, R. Zimmermann,
E. Walter, H. A. Dittmar, A. Weizel:
Vergleichende Untersuchungen zur
Wirkung von Acetylsalicylsäure, hoch-
gradige Bewegungseinschränkung und
cholesterinreicher Diät auf die
Atheromatose der Kaninchenaorta.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. and
Hist. 367, 307-323 (1975).
- Bevans, M.,
J. D. Davidson and
L. L. Abell: The early lesions of canine arterio-
sclerosis.
Arch. Path. (Chicago) 51, 278-287
(1951).
- Biermann, E. L.,
O. Stein and
Y. Stein: Lipoprotein uptake and metabolism
by rat aortic smooth muscle cells
in tissue culture.
Circulat. Res. 35, 136-150 (1974).
- Biermann, E. L. and
J. Albers: Regulation of low density lipoprotein
receptor activity by cultured human
arterial smooth muscle cells.
pp 152-160, Elsevier, Amsterdam-
London-New York 1977.
- Bihari-Verga, M.,
J. Feher,
M. Varsany and
S. Gerö: Effect of clofibrate on aortic gly-
cans and proteins and on serum lipid
level in experimental arteriosclerosis.
Acta. vet. Acad. Sc. Hung. 29, 217-
229 (1972).
- Bleyl, U.: Arteriosklerose und Fibrininkorporation.
Springer: Berlin-Heidelberg-New York
1969.

- Borgers, M.,
J. Schaper and
W. Schaper: The origin of subendothelial cells
in developing coronary collaterals.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.
358, 281-294 (1973).
- Boström, H.: On metabolism of sulfate group of
chondroitin sulfuric acid.
J. Biol. Chem. 196, 477-481 (1952).
- Boström, H. and
E. Odeblad: Autoradiographic observations on
incorporation of S³⁵-labeled sodium
sulfate in rabbit fetus.
Anat. Rec. 115, 505-513 (1953).
- Bozler, E.: Conduction, automaticity, and tenus
of visceral muscle.
Experientia 4, 213-218 (1948).
- Branwood, A. W.: Modern concepts of the pathogenesis
of coronary atherosclerosis.
E. and S. Livingstone, Edinburgh-
London, 1963.
- Brent, L.: The response of smooth muscle cells
in the rabbit colon to anal stenosis:
A preliminary report.
Path. 5, 209-218 (1973).
- Brown, M. S. and
J. L. Goldstein: Receptormediated control of choleste-
rol metabolism.
Science 191, 150-154 (1976).
- Bründel, K.-H.: Enzyminduktion bei Mediaverfettung
menschlicher Koronararterien.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.
357, 87-97 (1972).

- Bucher, O.: Zitiert nach: Doerr, W., Handbuch der Allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Teil 4, Springer: Berlin-Heidelberg, p 46, 1970
- Buck, R. C.: The fine structur of endothelium of large arteries.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 4, 187-190 (1958).
- Buck, R. C.: Intimal thickening after ligatur of arteries.
Circulat. Res. 9, 418-426 (1961).
- Bülbring, E. and J. N. Hooton: Smooth muscle potentials recorded with intracellular electrodes.
J. Physiol. 120, 8P-9P (1953).
- Burke, J. M. and R. Ross: Collagen synthesis by monkey arterial smooth muscle cells during proliferation and quiescenc in culture.
Exp. Cell Res. 107, 387-395 (1977).
- Campbell, G. R., Y. Uehara, G. Mark and G. Burnstock: Fine structure of smooth muscle cells grown in tissue culture.
J. Cell Biol. 49, 21-34 (1971).
- Campbell, G. R. and J. H. Chamley: Ultrastructure of differentiating vascular smooth muscle; Vascular neuroeffection mechaism.
2nd Int. Symp. Odense, Karger, Basel, pp 1-9, 1976.

- Carsten, M. E.: The cardiac calcium pump.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 52,
1456-1462 (1964).
- Cavallero, C., Cellproliferation in the athero-
E. Turolla and sclerotic plaques of cholesterol
G. Ricevuti: -fed rabbits.
Atherosclerosis 13, 9-20 (1971).
- Cavallero, C., Cellproliferation in the athero-
W. Di. Tondo, sclerotic lesions of cholesterol-
A. Mingazzini, fed rabbits.
A. Pesando and Atherosclerosis 17, 50-55 (1973).
L. G. Spagnoli:
- Chamley, J. H., Dedifferentiation, redifferentiation
G. R. Campbell and and bundle formation of smooth
G. Burnstock: muscle cells in tissue culture:
the influence of cell number and
nerve fibers.
Embryol. exp. Morph. 32, 297-323
(1974).
- Chaponnier, C., Fixation of human anti-actin auto-
L. Kohler and antibodies on skeletal muscle fibers.
G. Gabbiani: Clin. exp. Immunol. 27, 278-284
(1977).
- Clair, R. W. St., Stimulation of cholesterol ester-
B. P. Smith and ification in rhesus monkey arterial
L. L. Wood: smooth muscle cells.
Circulation Res. 40, 166-173 (1977).

- Clowes, A. W. and M. J. Karnovsky: Failure of certain antiplatelet drugs to affect myointimal thickening following arterial endothelial injury in the rat. Intern. Acad. Path. 36, 452-464 (1977).
- Coltoff-Schiller, B., S. Goldfischer, H. Wolinsky and S. M. Factor: Lipid accumulation in human aortic smooth muscle cell lysosomes. Am. J. Path. 83, 39-44 (1976).
- Coltoff-Schiller, B., S. Goldfischer, A. M. Adamany and H. Wolinsky: Endocytosis by vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro. Am. J. Path. 83, 45-60 (1976).
- Constantinides, P.: In experimental atherosclerosis. Elsevier, Amsterdam 1965.
- Cooke, P. H. and S. C. Smith: Smooth muscle cells: The source of foam cells in atherosclerotic white carneau pigeons. Exp. Mol. Path. 8, 171-189 (1968).
- Cookson, F. B.: The origin of foam cells in atherosclerosis. Br. J. Exp. Path. 52, 62-69 (1971).
- Cox, G. E., R. E. Trueheart, J. Kaplan and C. B. Taylor: Atherosclerosis in rhesus monkeys. Arch. Path. 76, 166-179 (1963).

- Crane, W. A. J. and
L. P. Dutta: The utilisation of tritiated
thymidine for desoxyribonucleic
acid synthesis by the lesions of
experimental hypertension in rats.
J. Path. Bact. 86, 83 (1963).
- Cremer, H. und
N. Müller: Morphologische Veränderungen an der
Rattenaorta nach experimenteller
Ligatur des Ductus thoracicus.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.
359, 223-229 (1973).
- Curran, W. J.: Zitiert nach: Wegener, K., Verände-
rungen im Stoffwechsel von DNS und
sulfatierten MPS und Kollagen in
arteriosklerotischen Wandläsionen,
dargestellt im Autoradiogramm.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 78,
1179-1197 (1972).
- Dahme, E.: Die Arteriosklerose beim europäischen
Wildschwein.
Acta. Zool. Path. 48, 187-195 (1969).
- Dahme, E. und
N. Deutschländer: Zur Frage des primären Amyloids in
Meninx- und Hirnrindengefäßen beim
Hund.
Tierärztl. Wschr. 74, 134-138 (1967).
- Dahme, E.,
J. Kalich,
E. Kaiser,
K. Freytag von,
Loring Hoven und
D. Stavrou: Studie zur Arteriosklerose beim Han-
ford-Miniaturschwein unter normalen
und experimentellen Bedingungen.
Elsevier 14, 153-168 (1971).

- Daug, J.: Die "funktionellen Strukturen" der Aortenwand im Sinne von Paul Ernst. Inaug. Diss. Kiel 1961.
- Day, A. J.: Lipid metabolism by rabbit aortic intimal and medial cells in tissue culture. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. Hist. 362, 89-105 (1974).
- De Duve, C.: The concept of lysosomes. Verh. dtsh. Ges. Path. 60. Tgg., 192-193 (1976).
- Doerr, W.: Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Thieme, Stuttgart 1963.
- Doerr, W.: Gangarten der Arteriosklerose. Sitzungsber. Akad. d. Wissenschaften, math.-naturw. Kl. Abh. 4., Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1964.
- Doerr, W.: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Bd. 3, Teil 4, pp 321-339, 568-620, Springer: Heidelberg 1970.
- Doerr, W.: Herz und Gefäße. In: Organpathologie (Herausg. v. W. Doerr) Bd. 1, p 1 ff, Thieme: Stuttgart 1974.
- Doerr, W.: Arteriosclerose, Pathologische Anatomie. Langenbecks Arch. Chir. 339, 137 ff (1975).

- Doerr, W.: Perfusionstheorie der Arterio-
 sklerose.
 Atherogenese 1, 79 ff (1976).
- Doerr, W.: Pathologie des Gefäßsystems.
 Verh. dtsh. Ges. Path. 62. Tgg.,
 537-539 (1978).
- Duff, G. L.,
G. C. McMillan and
A. C. Ritchie: The morphologic of early athero-
 sclerotic lesions of the aorta de-
 monstrated by the anatomy of the
 intima of the rabbit's aorta and the
 spontaneous lesions which occur in it.
 Am. J. Path. 33, 845 ff (1957).
- Duguid, J. B.: Thrombosis as a factor in the patho-
 genesis of coronary arteriosclerosis.
 J. Path. Bact. 58, 207-212 (1946).
- Duguid, J. B.: Mural thrombosis in arteries.
 Brit. Med. Bull. 11, 36 (1955).
- Ebashi, S.: Comparative aspect of structural
 proteins of muscle with particular
 reference to regulation proteins.
 In: Proc. Symp. Physiol. Pharmacol.
 Vasc. Neuroeffection System, pp 190-
 201, Karger, Basel 1971.
- Eisenstein, R. und
L. Zerulis 1964: Zitiert nach: Kaufmann, E., Lehrbuch
 der spez. Path. Bd. 1, pp 607-610,
 Gruyter, Berlin 1969.

- Engelmann, T. W.: Zur Physiologie des Ureter.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 2,
243-293 (1869).
- Feiner, H. and
G. J. Kaye: Ultrastructural evidence of myofibro-
blast in circumscribed fibromatosis.
Arch. Path. Lab. Med. 100, 265-268
(1976).
- Fewer, D.,
J. Threadgold and
H. Sheldon: Studies on cartilage. V. Electron
microscopic observations on the auto-
radiographic localization of S³⁵ in
cells and matrix.
J. Ultrastruct. Res. 11, 166-172 (1964).
- Flodh, H. and
G. Magnusson: Genesis of foam cells: Study in rats
after administration of cloforex.
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 12,
360-366 (1973).
- Florentin, R. A.,
S. C. Nam,
A. S. Daoud,
R. Jones,
R. F. Scott,
E. S. Morrison,
D. N. Kim,
E. T. Lee,
W. A. Thomas,
W. J. Dodds and
K. D. Miller: Dietary induced atherosclerosis in
miniature swine.
Exp. molec. Path. 8, 263-301 (1968).
- Fowler, S.,
H. Shio and
H. Wolinsky: Subcellular fractionation and morpho-
logy of calf aortic smooth muscle cells.
J. Cell Biol. 75, 166-184 (1977).

- Fredrickson, D. S.: Factors in childhood that influence development of atherosclerosis and hypertension. Symp. Bethesda 1972.
- French, J. E.: Atherosclerosis in relation to the structure and function of the arterial intima, with special reference to the endothelium. Int. rev. exp. path. 5, 251-253 (1966).
- French, J. E.,
M. A. Jennings,
J. C. F. Poole,
D. S. Robinson and
H. Florey: Intima changes in the arteries of ageing swine. Proc. Roy. Soc. London Ser. B 58, 24-42 (1963).
- Gabbini, G.,
G. B. Ryan,
M.-C. Badonnel and
G. Majno: Smooth muscle antigens in platelets: Immunfluorescent detection using human anti-smooth muscle serum. Path. Biol. 20, 19-23 (1973).
- Gabbiani, G.,
M. LeLous,
A. J. Bailey,
S. Bazin and
A. Delaunay: Collagen and myofibroblasts of granulation tissue. Virchows Arch. Abt. B Cell Path. 21, 133-145 (1976).
- Geer, J. C.: Fine structure of canine experimental atherosclerosis. Lab. Invest. 47, 241-269 (1965).

- Geer, J. C.,
H. C. McGill,
J. R. Strong and
J. P. Strong:
The fine structure of human atherosclerotic lesions.
Am. J. Path. 38, 263-275 (1961).
- Geer, J. C. and
M. A. Guidry:
Cholesterylester composition and morphology of human normal intima and fatty streaks.
Exp. Molec. Path. 2, 485-499 (1965).
- Geisweid, G. und
G. Wermbter:
Die Feinstruktur des Nexus zwischen glatten Muskelzellen der Taenia coli im Gefrierätzbild.
Cytobiol. 9, 121-130 (1974).
- Getz, G. S. 1969:
Zitiert nach: Dahme, E., J. Kalich, E. Kaiser, K. Freytag, von Loring-Hoven, D. Stavrov, Studie zur Arteriosklerose beim Hanford-Miniaturschwein unter normalen und experimentellen Bedingungen, 153-168, Elsevier, Amsterdam-London-New York: 1971.
- Ghidoni, J. J.,
R. M. O'Neal:
Recent advances in molecular pathology: a review ultrastructure of human alterhoma.
Exp. molec. Path. 7, 378-400 (1967).
- Goldman, G. C.,
N. Lane:
On the site of sulfation in chondrocyte.
J. Cell Biol. 21, 353-366 (1964).

- Goldstein, J. L.,
R. G. W. Anderson,
L. M. Buja,
S. K. Basu,
M. S. Brown: Overloading human aortic smooth muscle cell with low density lipoprotein - cholesteryl esters reproduces features of atherosclerosis in vitro.
J. Clin. Invest. 59, 1196-1202 (1977).
- Goldstein, J. L.,
M. S. Brown: Atherosclerosis-low-density lipoprotein receptor hypothesis.
Metabolism. 26, 1257-1275 (1977).
- Golenhofer, K.: Die myogene Basis der glattemuskulären Motorik.
Klin. Wschr. 56, 211-224 (1978).
- Gordon-Weeks, P. and
G. Gabella: Degeneration of varicose axons and their phagocytosis by smooth muscle cells.
J. Neurocytol. 6, 711-721 (1977).
- Gore, I.: Pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta.
Arch. Path. 53, 142 (1952).
- Greven, K.: Über Ruhe- und Aktionspotentiale der glatten Muskulatur nach Untersuchungen mit Glaskapillarelektroden.
Z. Biol. 106, 1-15 (1953/54).
- Gröschel-Stewart, U.,
J. H. Chamley,
G. R. Champbell and
G. Burnstock: Changes in myosin distribution in de-differentiating and redifferentiating smooth muscle cells in tissue culture.
Cell Tiss. Res. 165, 13-22 (1975).

- Gröschel-Stewart, U., J. H. Champbell, G. R. Champbell and J. McConnell: Comparison of vascular smooth muscle cells from adult human, monkey, and rabbit in primary culture and in subculture. Cell Tiss. Res. 177, 503-522 (1977).
- Grunnet, M.: Changes in cerebral arteries with aging. Arch. Path. 88, 314-318 (1969).
- Gsell, O. 1928: Zitiert nach: Doerr, W., Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Teil 4, p 547, Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1970.
- Guski, H. und P. Weiss: Zur Frage der spontanen Rückbildungsfähigkeit der experimentellen Atheromatose. Exp. Path. 6, 214-224 (1972).
- Hansen, J. and S. Antonio: Spontaneous atherosclerosis: An ultrastructural study in the white carneau pigeon. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. Hstiol. 375, 147-157 (1977).
- Hartmann, F., K. Seifert und F. Bölsing: Experimenteller Lathyrismus. Modell einer generalisierenden Mesenchymkrankung. Zschr. Zellforsch. 59, 358 ff (1963).
- Hassler, O.: The origin of the cells constituting arterial intima thickening. Depart. Path. II. Umea 22, 286-293 (1970).

- Hassler, O.: Arterial cell kinetics in experimental hypertension.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. Histol. 362, 283-289 (1974).
- Hauss, W. H.: Über die Rolle des Mesenchyms in der Genese der Arteriosklerose.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 359, 135-156 (1973).
- Haust, M. D.,
H. Z. Mouat and
R. H. More: The role of fibrin thrombi in the genesis of the common white plaque in arteriosclerosis.
Circulation 14, 483 (1956).
- Haust, M. D.,
R. H. More,
S. A. Bencosme and
J. U. Balis: Elastogenesis in human aorta: An electron microscopic study.
Exp. molec. Path. 4, 508-524 (1965).
- Hayflick, L. and
Moorhead, A.: The serial cultivation of human diploid cell stains.
Exp. Cell. Res. 25, 585-621 (1961).
- Hayflick, L.: The limited in vitro lifetime of human diploid cell stains.
Exp. Cell. Res. 37, 614-635 (1965).
- Heptinstall, R. H.: Injury-repair-hypothesis.
Selecta 28, 2712-2718 (1976).

- Hess, H. 1974: Zitiert nach: Hassler, O., Arterial cell kinetics in experimental hypertension. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. Histol. 362, 283-289 (1974).
- Hess, R. and W. Stäubli: The development of aortic lipidosi-
in the rat. Am. J. Path. 3, 301-318 (1963).
- Hess, R. and W. Stäubli 1969: Zitiert nach: Gordon-Weeks, P. and G. Gabella, Degeneration of varicose axons and their phagocytosis by smooth muscle cells. J. Neurocytol. 6, 711-721 (1977).
- Hinek, A. and J. Thyberg: Electron microscopic observations of the formation of elastic fibers in primary cultures of aortic smooth muscle cells. J. Ultrastruct. Res. 60, 12-20 (1977).
- Höpker, W.-W., W. Hofmann, J. Weiß, R. Zimmermann, E. Walter, H. A. Dittmar und A. Weizel: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Acetylsalicylsäure, hochgradiger Bewegungseinschränkung und cholesterinreicher Diät auf die Atheromatose der Kaninchenaorta. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. Histol. 367, 307-323 (1975).
- Hoff, H. H.: Human intracranial arteriosclerosis. Am. J. Path. 69, 421-427 (1972).
- Hofmann, W.: Zur vergleichenden Pathologie nicht-entzündlicher Gefäßerkrankungen bei Mensch und Tier. Ärzt. Forsch. 5, 154-166 (1971).

- Hofmann, W. and
D. Goger: Report on the differentiation of
vascular wall smooth muscle cells
with the aid of immunfluorescence.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.
Histol. 363, 225-231 (1974).
- Hofmann, W. and
D. Goger: A simple methode for differentiating
vascular smooth muscle cells and
fibroblasts in tissue culture.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.
Histol. 370, 77-83 (1976).
- Horsch, A. K.,
H. G. Eber und
U. Römmele: Langfristige Gewebekultur von
menschlichen, normalen und athero-
sklerotischen Arterienexplantaten.
Virchows Arch. Abt. A 375, 287-301
(1977).
- Horsch, A. K.,
W. Hofmann,
W. Kuhlmann,
E. Janssen und
A. J. Day: Untersuchungen des Lipidstoffwechsels
der normalen und atherosklerotischen,
menschlichen Arterienwand in der Ge-
webekultur und glatter Intimamuskel-
zellen in der Zellkultur
(1979) pers. Mitteilung.
- Hudson, K.,
A. J. Day and
A. K. Horsch: Removal of fatty acid labelled chole-
sterolester phospholipid an triglyze-
ride from atherosclerotic rabbit aorta
in vitro.
Atherosclerosis 28, 425-434 (1977).
- Ignatowski, A.: Über den Einfluß der animalischen Nah-
rung auf Kaninchenorganismus.
Ber. d. K. mil. med. Akad. zu St. Pe-
tersburg Bd. 16 (1908).

- Ignatowski, A.: Über die Veränderung der parenchymatösen Organe unter dem Einfluß des animalischen Eiweißes.
Ber. d. K. mil. med. Akad. zu St. Petersburg Bd. 17 (1908).
- Ignatowski, A.: Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe des Kaninchens.
Virchows Arch. 198, 248 (1909).
- Israel, O. 1881: Zitiert nach: Doerr, W., Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. 3, Teil 4, p 550, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1970.
- Janssen, E. and A. K. Horsch: Human femoral arteries in tissue culture: Demonstration of a moderate pasteur-effect, Vth Hungarian Atherosclerosis Conference, Kecskemet 1978.
- Jarmolych, J., A. S. Daoud, J. Landau, K. E. Fritz and E. McElvene: Aortic media explants. Cell proliferation and production of mucopolysaccharides, collagen and elastic tissue. Expl. molec. Path. 9, 171-188 (1968).
- Jipp, P. und K. Seifert: Über das Konstruktionsprinzip der Aortenmedia.
Klin. Wschr. 41, 50 abstract. (1963).
- Josue, O. 1903: Zitiert nach: Doerr, W., Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3, Teil 4, p 549, Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1970.

- Junge-Hülsing, G.: Untersuchungen zur Pathologie des Bindegewebes.
Theor. und klin. Med. in Einzeldarstellung, Bd. 24, Hüthig, Heidelberg 1965.
- Jurukova, Z. und H. P. Rohr: Beitrag zur Bildung bindegewebiger Matrix in glatten Muskelzellen. Path. europ. 3, 551-570 (1968).
- Jurukova, Z. and E. Atanassova: Smooth muscle cell regeneration in repair of gastric anastomosis in the dog.
Res. exp. Med. 162, 299-312 (1974).
- Kakita, C., P. J. Johnson, R. Pick and L. N. Katz: Relationship between plasma cholesterol level and coronary arteriosclerosis in cholesterol - oil fed cockerels.
Elsevier, Amsterdam-London-New York 1972.
- Kao, V. C. Y., R. W. Wissler and K. Ozoga: The influence of hyperlipemic serum on the growth of medial muscle cells of rhesus monkey aorta in vitro. Circulation 38, 6-12 (1968).
- Karrer, H. E.: An electron microscope study of the aorta in young and in aging mice. J. Ultrastruct. Res. 5, 1-27 (1971).
- Karrer, H. E. and J. Cox: Electron microscope study of developing chick embryo aorta. J. Ultrastruct. Res. 4, 420-454 (1960).
- Kasai, T. and O. J. Pollak: Smooth muscle cells in aortic cultures of untreated and cholesterol-fed rabbits. Ztschr. Zellforsch. 62, 743-752 (1964).

- Keech, M. K.: Electron microscope study of the normal rat aorta.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 7, 533-538 (1960).
- Knieriem, H. J.: Electron microscopic study of bovine arteriosclerotic lesions.
Am. J. Path. 50, 1035 (1967).
- Knieriem, H. J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathohistogenese der Arteriosklerose.
Beitr. path. Anat. 140, 298-332 (1970).
- Knieriem, H. J.: Immunhistochemische Untersuchungen zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathohistogenese der Arteriosklerose des Menschen.
Beitr. path. Anat. 141, 4-18 (1970).
- Knieriem, H. J. 1970: Zitiert nach: Veltmann, H. E., Zur Feinstruktur der Aorta beim Hund in Abhängigkeit vom Alter.
Inaug. Diss., Hannover 1974.
- Knieriem, H. J.,
V. C. Y. Kao and
R. W. Wissler: Demonstration of smooth muscle cells in bovine arteriosclerosis.
J. Atheroscler. Res. 8, 125-136 (1968)
- Knieriem, H. J. und
R. Hüber: Quantitative morphologische Untersuchungen an der Aorta des Menschen.
Beitr. path. Anat. 140, 280-297 (1970).

- Köl liker, A.: Handbuch der Gewebelehre des Menschen für Ärzte und Studierende. 5. Aufl., Engelmann, Leipzig 1867.
- Koide, R.,
O. J. Pollak and
D. A. Burns: Further observations of aortic cell cultures from untreated and cholesterol-fed rabbits. J. Atheroscler. Res. 3, 32-43 (1963).
- Kokubu, T. and
O. J. Pollak: In vitro cultures of aortic cells of untreated and of cholesterol-fed rabbits. J. Atheroscler. Res. 1, 229-239 (1971).
- Kokubu, T. and
O. J. Pollak: Normal rabbits' aortic and myocardial cells grown in various culture media. Exper. Cell Res. 24, 415-423 (1961).
- Krause, C.: Zur Frage der Arteriosklerose bei Rind, Pferd und Hund. Beitr. Path. Anat. 70, 121-178 (1922).
- Kunz, J.,
D. Kranz und
O. Keim: Autoradiographische Untersuchungen zur Synthese von DNS, Kollagen und Mucopolysacchariden bei der experimentellen Proliferation der Aorten-intima. Virchows Arch. Path. Anat. 342, 345-352 (1967).
- Lane, H. J. 1965: Zitiert nach: Weiß, P., Submikroskopische Charakteristika und Reaktionsformen der glatten Muskelzelle unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwandmuskelzelle. Zschr. mikr. Anat. Forsch. 78, 305-331 (1968).

- Langhans, Th.: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Arterien.
Virchows Arch. Path. Anat. 36, 187-199 (1866).
- Layman, D. L. and J. L. Titus: Synthesis of the type I. collagen by human smooth muscle cells in vitro.
Lab. Invest. 33, 103-107 (1975).
- Lee, K. I., K. J. Lee, S. K. Lee, H. Imai and R. M. O'Neal: Poorly differentiated subendothelial cells in swine aortas.
Exp. Mol. Path. 13, 118 (1970).
- Lindner, J., G. Gries, G. Freytag und J. Knid: Stoffwechseluntersuchungen an der atherosklerotischen Gefäßwand.
Verh. dtsh. Ges. Path. 51. Tgg., 228-236 (1967).
- Lopes de Faria, J.: Medianekrose der großen und mittelgroßen Arterien nach orthostatischem Kollaps des Kaninchens.
Beitr. path. Anat. 115, 373-378 (1955).
- Lopes de Faria, J.: Medianecrosis aortae after collapse in rabbits.
Schweiz. Z. allg. Path. 21, 103 (1958).
- Madden, J. W., D. Morton and E. E. Peacock: Inhibiting wound contraction by using a topical smooth muscle antagonist.
Surgery St. Louis 76, 8-15 (1974).

- Manning, P. J. 1971: Zitiert nach: Solberg, A.,
P. A. McGarry, Cerebral atherosclerosis in Negroes and Caucasians.
pp 141-154, Elsevier, Amsterdam-London-New York 1972.
- Marchand, F.: Handbuch der allgemeinen Pathologie,
Bd. 1, Hirzel, Leipzig 1908.
- Martin, G. M. and C. A. Sprague: Symposium on in vitro studies related
to atherogenesis - Life histories
of hyperplastoid cell lines from aorta
and skin.
Exp. Mol. Path. 18, 125-141 (1973).
- Massmann, J. und W. Helbig: Morphologische und biochemische Untersuchungen zur unterschiedlichen Ausbildung der cholesterininduzierten
Aorta und Koronararterien.
Atherosklerose beim Kaninchen.
Exp. Path. 7, 68-69 (1972).
- May, J. F., W. J. Paule,
D. E. Rounds, D. H. Blankenhorn and
T. Zemleni: The induction of atherosclerotic
plaque-like mounds in cultures of
aortic smooth muscle cells.
Virchows Arch. Abt. B Cell Path. 18,
205-211 (1975).
- Meessen, H.: Experimentelle Untersuchungen zum
Kollapsproblem.
Beitr. path. Anat. 102, 191-196
(1939).
- Meyer, W. W.: Die Arteriosklerose im Tierexperiment.
In: Kaufmann, E., Lehrbuch der spez.
Path. Bd. 1, pp 607-610, Gruyten,
Berlin 1969.

Meyer, W. W. und
H. H. Stelzig:

Morphologie des Spaltensystems der
inneren elastischen Membran mus-
kulärer Arterien.
Z. Zellforsch. 88, 415-422 (1968).

Muggli, R. and
H. R. Baumgartner:

Pattern of membrane invaginations
at the surface of smooth muscle
cells of rabbit arteries.
Exper. 28, 1212 (1972).

Murray, J. M. and
A. Weber:

The cooperative action of muscle
proteins.
Sci. Am. 230, 58-71 (1974).

Needham, D. M. and
J. M. Williams:

The protein of the dilution precipi-
tate obtained from salt extracts of
pregnant and non pregnant uterus.
Biochem. J. 89, 534-545 (1963).

Neutra, M. and
C. P. Leblond:

Radioautographic comparison of the
uptake of galactose-H and glucose-H ³
in the golgi region of various cells
secreting glycoproteins or mucopoly-
saccharides.
J. Cell. Biol. 30, 137-150 (1966).

Newberne, P. M.,
W. D. Salmen and
W. V. Hare:

Chronic murine pneumonia in an ex-
perimental laboratory.
Arch. Path. (Chicago) 72, 224-233
(1961).

Ooneda, G.,
Y. Yoshida,
K. Suzuki and
T. Sekiguchi:

Morphogenesis of plasmatic arterioneuro-
sis as the cause of hypertensive
intra-cerebral hemorrhage.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 361,
31-38 (1973).

- Parker, F. and
G. Odland: Acorrelative histochemical, bioche-
mical and electronmicroscopic study
of experimental atherosclerosis in
the rabbit aorta with special re-
ference to the myo-intimal cell.
Am. J. Path. 48, 197-239 (1966).
- Parshley, M. S.,
R. A. Deterling and
C. C. Coleman: Tissue culture studies of blood
vessels grafts.
Am. J. Anat. 13, 221-271 (1953).
- Pease, D. C. and
S. Molinari: Electron microscopy of muscular
arteries - pial vessel of the cat
and monkey.
J. Ultrastruct. Res. 3, 447-453
(1960).
- Pease, D. C. and
W. I. Paule: Electron microscopy of elastic
arteries: the thoracica aorta of
the rat.
J. Ultrastruct. Res. 3, 469-483
(1960).
- Petersen, H.: Über die mechanische Bedeutung des
Baues der Aortenwand.
Roux' Arch. Entw. mechanik 11,
106 (1925).
- Pollak, O. J. and
M. Adachi: Human and rabbit arterial cells com-
pared in tissue cultures.
Progr. biochem. Pharmacol. 4,
294-304 (1968).

- Reale, E. und
H. Ruska: Die Feinstruktur der Gefäßwand.
Angiologica 2, 314-366 (1965).
- Rhodin, J. A. G.: Fine structure of vascular wals in
mammals. With special reference to
smooth muscle component.
Physiol. Rev. 42, 48-52 (1962).
- Roberts, J. C. and
R. Straus: Comparative atherosclerosis. The
morphology of spontaneous and in-
duced atherosclerotic lesions in
animals and its relation to human
disease.
Hoerber Medical Division, New York-
Evanston-London 1965.
- Robertson, J. D.
1967/68: Zitiert nach: May, J. F., W. J. Paule,
D. E. Rounds, D. H. Blankenhorn,
T. Zempleni, The induction of athero-
sclerotic plaque-like mounds in cul-
tures of aortic smooth muscle cells.
Virchows Arch. Abt. B Cell Path. 18,
205-211 (1975).
- Römmele, U.,
H. G. Eber und
A. K. Horsch: Stoffwechsel atherosklerotischer
menschlicher Femoralarterienexplantate
in der Gewebekultur.
Verh. dtsh. Ges. Med. 83. Tgg.,
389-392 (1977).
- Rohr, H. P.,
S. Walter und
E. Mahrt: Die Beziehung der Mucopolysaccharid-
synthese zur submikroskopischen
Struktur der Zelle.
Verh. dtsh. Ges. Path. 49, 304-310
(1965).

- Rokitansky, C. v.: Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien.
K. K. Hof- und Staatsdruckerei,
Wien 1852.
- Rokitansky, C. v.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie
Bd. II., p 306, Braumüller, Wien
1856.
- Ross, R.: Die Rolle von Endothelläsionen,
Proliferation glatter Muskelzellen
und Blutplättchenfaktoren.
Triangel 15, 37-171 (1976).
- Ross, R.: The pathogenesis of atherosclerosis.
Atherogenese 3, 59-66 (1978).
- Ross, R. and
S. J. Klebanoff: The smooth muscle cell I.; In vivo
synthesis of connective tissue
protein.
J. Cell Biol. 50, 159-171 (1971).
- Ross, R. and
J. A. Glomset: Atherosclerosis and the arterial
smooth muscle is a key event in the
genesis of the lesions of athero-
sclerosis.
Sci. 180, 1332-1339 (1973).
- Ross, R.,
J. A. Glomset,
B. Kariya and
L. Harker: A platelet-dependent serum factor
that stimulates the proliferation of
arterial smooth muscle cells in vitro.
Proc. Nat. Acad. Sci. 71, 1207-
1210 (1974).

- Ross, R. and
J. A. Glomset:
The pathogenesis of atherosclerosis.
N. Engl. J. Med. 295, 369-377,
420-425 (1976).
- Ross, R.,
J. A. Glomset and
L. Harker:
Response to injury and atherogenesis.
Am. J. Path. 86, 675-684 (1977).
- Santerre, R. F.,
T. N. Wigth,
S. C. Smith and
D. Brannigan:
Spontaneous arteriosclerosis in
pigeons.
Am. J. Path. 67, 1-8 (1972).
- Schatzmann, H. J.:
Erregung und Kontraktion glatter
Vertebratenmuskeln.
Erg. Physiol. 55, 28-130 (1964).
- Schettler, G. und
H. Mörl:
Ätiologie und Pathogenese der
Arteriosklerose.
Naturwissenschaften 65, 130-136
(1978).
- Schmid-Schönbein, H.
1974:
Zitiert nach: Hassler, O., Arterial
cell kinetics in experimental hyper-
tension.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.
Histol. 362, 283-289 (1974).
- Schoenberg, M. D.
1962:
Zitiert nach: Weiß, P., Submikrosko-
pische Charakteristika und Reaktions-
formen der glatten Muskelzellen unter
besonderer Berücksichtigung der
Gefäßwandmuskelzelle.
Zschr. mikr. anat. Forsch. 78, 305-
331 (1968).

- Schotz, M.: Lipoproteinlipase bei der Entstehung arteriosklerotischer Affektionen. Selecta 4, 254-264 (1975).
- Scott, R. F.,
R. A. Florentin,
A. S. Daoud,
E. S. Morrison,
R. M. Jones and
M. S. R. Hutt: Coronary arteries of children and young adults, a comparison of lipids and anatomic features in New Yorkers and East Africans. Exp. molec. Path. 5, 12-23 (1966).
- Seifert, K.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Aorta des Hausschweines. Z. Zellforsch. 58, 331-368 (1962).
- Seifert, K.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Aorta des Kaninchens. Z. Zellforsch. 60, 293 ff (1963).
- Shio, H.,
M. G. Farquhar and
C. De Duve: Lysosomes of the arterial wall. Am. J. Path. 76, 1-16 (1974).
- Simms, H. S. and
N. P. Stillman: Substances affecting adult tissue in vitro. pp 649-662, Depart. Path., New York 1936.
- Simms, H. S. and
N. P. Stillman: Fat deposition in arteries treated in vitro with the B-factor. Arch. Path. 23, 332-337 (1937).
- Simms, H. S. and
C. R. Harmison: The lipofanogen-antilipofanogen system in relation to lipoproteins, diabetes and species. Angiology 17, 872-881 (1966).

- Sinapius, D.: Zur Morphologie der Fettresorption bei Atherosklerose der Coronararterien.
Virchows Arch. path. Anat. 338, 150 (1964).
- Small, D. M. und G. G. Shipky: Enzyme und lokale Lipidsynthese in der Arteriosklerose.
Selecta 4, 1-7 (1975).
- Solberg, A. and P. A. McGarry: Cerebralatherosclerosis in Negroes and Caucasians.
pp 141-154, Elsevier, Amsterdam-London-New York 1972.
- Somlyo, A. P. and A. V. Somlyo: Vascular smooth muscle.
Pharm. Rev. 20, 197 (1968).
- Starokadomsky, L. M.: Zur Frage der experimentellen Arteriosklerose.
Z. Path. (Frankfurt) 3, 912 (1909).
- Stary, H. C. and G. C. McMillan: Kinetics of cellular proliferation in the atherosclerotic lesions of cholesterol-fed rabbits.
Arch. Path. 89, 173-177 (1970).
- Staubesand, J.: Matrix Vesikel und Mediadysplasie.
Med. Welt 48, 1943-1977 (1977).
- Staubesand, J.: Die Umwandlung von k- zum m-Myozyten.
Vortrag gehalten am 29.6.1978 in Heidelberg.

- Stein, Y. und
O. Stein: Der Cholesterintransport aus isolierten Zellen und Gewebekultur. Triangel 15, 37-71 (1976).
- Takebayashi, S.,
A. Kamino,
J. Kubota and
S. Taura: Ultrastructuralaspects of the role of media smooth muscle cells in arteriosclerosis of man and animals. Acta. Path. Jap. 22, 697-721 (1972).
- Taylor, C.,
P. Manalo-Estrella and
G. E. Cox: Atherosclerosis in rhesus-monkeys. Arch. Path. 76, 239 (1963).
- Terquem, A. and
J. P. Dadorne: Protein turnover in the smooth muscle cell of the aortic tunica media as visualired by radioautography. Cell Tiss. Res. 183, 91-104 (1977).
- Texon, M.: The hemodynamic basis of atherosclerosis. Second. Series 48, 733-740 (1972).
- Texon, M.,
A. M. Imparato and
M. Helpern: The role of vascula dynamices in the development of atherosclerosis. JAMA 194, 1226-1230 (1965).
- Themann, H.,
K. P. Backwinkel und
Veltmann, H. E.: Zur Feinstruktur der Aorta beim Hund in Abhängigkeit vom Alter. Inaug. Diss. Hannover (1974).

- Thoma, K.: Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterien-intima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufs. Virchows Arch. 93, 443 (1883).
- Thomas, W. A.,
K. Jones,
K. F. Scott,
E. Morrison and
F. Goodale: Production of early atherosclerotic lesions in rats characterized by proliferation of modified smooth muscle cells. Exp. molec. Pathol. 1-2, 40-61 (1963).
- Trencher, P. S.,
E. J. Holborow,
C. Mewsome and
A. T. Wynner: Experimental smooth muscle antibodies. Clin. exp. Immunol. 27, 273-277 (1977).
- Vanhoutte, P. M.: Cholinergic inhibition of adrenergic transmission. Exp. Biol. 36, Bd. 10 (1977).
- Veltmann, E.,
K. P. Backwinkel,
H. Themann und
W. H. Hauss: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Entstehung von "ghost bodies" in Aorten. Virchows Arch. Abt. A Path. 367, 281-288 (1975).
- Virchow, K.: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Hirschwald, Berlin 1858.

- Voigts, H.: Der Aufbau der normalen Aorta und die an den einzelnen Bestandteilen derselben auftretenden regressiven Veränderungen.
Inaug. Diss., Marburg 1904.
- Voth, D. und D. Lell: Vergleichende biochemische Untersuchungen an einem nicht spontan aktiven Gefäßmuskel in vitro.
Angiologica 10, 76-92 (1973).
- Wagenaar, S. S. and C. A. Wagenvoort: Experimental production of longitudinal smooth muscle cells in the intima of muscular arteries.
Lab. invest. 39, 370-374 (1978).
- Wegener, K.: Untersuchungen zur Pathogenese coronarsklerotischer Plaques.
Habil. Schr. Med. Falc. Univ. Heidelberg 1967.
- Wegener, K.: Pathologisch-anatomische Befunde an menschlichen Herzen nach Schrittmacherimplantation.
Verh. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch. 35, 246 (1969).
- Wegener, K.: Veränderungen im Stoffwechsel von DNS und sulfatierten MPS und Kollagen in arteriosklerotischen Wandläsionen, dargestellt im Autoradiogramm.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78, 1179-1197 (1972).

- WeiB, L. 1961: Zitiert nach: Kasai, T. und O. J. Pollak, Smooth muscle cells in aortic cultures of untreated and cholesterol-fed rabbits. Zschr. Zellforsch. 62, 743-752, (1964).
- WeiB, P.: Submikroskopische Charakteristika und Reaktionsformen der glatten Muskelzelle unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwandmuskulzelle. Zschr. mikr.-anat. Forsch. 78, 305-331 (1969).
- Wiggers, K. O.,
N. L. Jacobson and
R. Ghetty: Experimental arteriosclerosis in the young bovine. pp 379-389, Elsevier, Amsterdam-London-New York 1971.
- Wissler, R. W.: The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme ? J. Atheroscl. Res. 8, 201 (1968).
- Wissler, R. W.: Mechanisme of lipid deposition in the artery wall. In: Atherosclerosis, is it reversible ? (Schettler, G., E. Stanye, R. W. Wissler eds.), p 1, Springer, Heidelberg-New York (1978).
- Wolkoff, K.: Über die experimentelle Atherosklerose der Coronararterien bei Kaninchen. Beitr. path. Anat. 85, 386 (1930).

- Wurster, N. and
D. Zilversmit: The role of phagocytosis in the
development of atherosclerotic
lesions in the rabbit.
Atherosclerosis 14, 309-322
(1971).
- Yang, Y. H.,
C. Y. Yang and
H. C. Grice: Multifocal histiocytosis in the
lungs of rats.
J. Path. Bact. 92, 559-561
(1966).
- Ziegler, E.: Lehrbuch der speziellen patholo-
gischen Anatomie.
7. Aufl., G. Fischer: Jena 1892.

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei meinen Ausarbeitungen möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Hofmann, Heidelberg herzlichst danken. Seine Hilfsbereitschaft und Geduld haben mir sehr geholfen.

Besonderen Dank möchte ich auch an den Leiter des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg, Prof. Dr. W. Doerr, richten, für die großzügige Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Auch Frau Goger für ihre gewissenhafte Betreuung der Zellkulturen sage ich herzlichen Dank.

Lebenslauf

Am 18. September 1952 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Georg Rettig und seiner Ehefrau Christina, geb. Roth, in Bensheim/Bergstraße geboren.

Nach 4-jährigem Besuch der Grundschule trat ich im April 1963 in das Gymnasium in Bensheim ein, wo ich im Juni 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Gutenberg-Universität Mainz und bestand dort nach zwei Semestern das Vorphysikum. Danach wechselte ich im Wintersemester 1972/73 an die Veterinärmedizinische Fakultät der Justus-Liebig-Universität in Gießen und approbierte hier im Dezember 1976.

Während der Anfertigung meiner Dissertation war ich in den letzten 2 1/2 Jahren bemüht, durch Hospitieren in verschiedenen Tierkliniken bzw. Praxen praktische Erfahrung in meinem Beruf als Tierarzt zu sammeln.

